



ных с выраженными сопутствующими симптомами тревоги. Состояние улучшается при проведении психотерапевтической поддержки, уменьшении дозировки препарата или дополнительном назначении бензодиазепинов.

- *Тремор.* Состояние улучшается при уменьшении дозировки, назначении В-блокаторов или бензодиазепинов.

Эти побочные явления практически никогда не требуют отмены назначений. Некоторые из них (например, тревога, тремор или тошнота) обратимы при изменении дозировки препарата [37, 38]. Как и случае с другими видами антидепрессантов, терапевтическая реакция при назначении SSRI носит запаздывающий характер, однако в отличие от ТЦА преимуществом SSRI является то, что они назначаются сразу в терапевтически эффективной дозировке и не требуют постепенного ее наращивания. У них также наблюдается плоский характер кривой взаимоотношения дозировки и терапевтической реакции, означающий, что повышение дозировки не ведет к повышению качества терапевтической реакции. Понимание врачом этих сведений позволяет избежать (или уменьшить вероятность) возникновения побочных явлений, в том смысле, что врач не испытывает искушения повышать дозировку препарата в течение первых 2-4 недель терапии.

В дополнение к отличному от ТЦА профилю побочных свойств SSRI обладают намного более широким диапазоном безопасности, так, даже 10-кратное превышение дневной дозировки не вызывает угрожающих жизни больного проявлений интоксикации [32]. По этой причине многие практические врачи предпочитают данные препараты при лечении больных с вы-

соким риском суицидального поведения.

Это объяснение, однако, заставляет сомневаться, не приведет ли применение флуоксети-на (и других SSRI) к увеличению риска суицида у некоторых больных [39,40]. Однако клинические испытания нескольких SSRI не показали увеличения частоты суицидальных попыток или завершенных суицидов по сравнению с больными, принимающими ТЦА или плацебо [37,41, 42]. В своем превосходном обзоре Mann и Kapur

(1991) приходят к заключению, что для большинства больных суицидальный риск связан с самим депрессивным состоянием, а общая частота суицидов одинакова среди больных, принимающих различные виды антидепрессантов. Однако возможно, что в определенной подгруппе больных, в большей степени подверженных побочному действию серотонинергических препаратов, эти осложнения в виде повышения тревоги и акатии могут стать провоцирующими факторами для парадоксального усиления суицидальных идей и поведения [41]. Далее они предполагают, что биохимическим механизмом этого явления может быть временное снижение уровня обмена в пресинаптических серотонинергических нейронах. Тщательное наблюдение за динамикой этих побочных явлений и самооценка больных являются наиболее надежным способом предотвращения тяжелых последствий в случае их острого усиления.

ИНГИБИТОРЫ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ

Несмотря на противоречивые впечатления, ИМАО в целом хорошо переносятся, если больные соблюдают ограничения в диете и избегают приема медикаментов, содержащих симпатомиметические амины. Таким образом, побочное действие этих препаратов редко приводит к их отмене, за исключением возможных случаев гипотензии. В плане опасности передозировки ИМАО занимают положение между ТЦА и SSRI. Тяжелая интоксикация ИМАО не такое уж частое явление, но требует немедленной отмены препаратов и назначения симптоматического лечения.

Гипотонические реакции

Основной проблемой при назначении ИМАО (в случае, если соблюдается диета) является снижение артериального давления, которое может быть достаточно ощутимым и должно тщательно контролироваться во избежание неожиданной обратной гипертонической реакции [43-46]. В большинстве случаев это снижение АД по своему происхождению является ортостатическим, однако у определенных больных оно может

быть общим. Это побочное явление первоначально клинически может проявляться в виде повышенной утомляемости и снижении инициативы. Следовательно, ничего не подозревающий практический врач может ошибочно интерпретировать это явление как ухудшение депрессивного эпизода. Постоянный контроль кровяного давления (как в положении лежа, так и сидя) должен проводиться при каждом посещении больным врача, а также желательно измерение АД и между визитами. Это рекомендуется делать как можно чаще до тех пор, пока у больного не будет достигнута оптимальная (в смысле эффективности, переносимости и безопасности) дозировка препарата.

Одной из фармакологических теорий, объясняющей механизм возникновения постуральной гипотензии, является теория ложного трансммиттера. Тирамин превращается в инертный метаболит (октопамин), который, являясь ложным трансммиттером, частично заполняет везикулы, предназначенные для хранения запасов норадреналина. Однако точного доказательства этой теории пока нет.

Иногда дозировка ИМАО может быть уменьшена, но это побочное явление часто возникает при минимальных терапевтических дозировках. Купировать данное осложнение можно с помощью увеличения потребления жидкости и соли, использования обтягивающих чулок и назначения минералокортикоидов (например, флуорогидрокортизона в дозе 0,3-0,8 мг).

Гипертонический криз

К счастью, гипертонические кризы являются очень редким осложнением при терапии ИМАО, но в случае их возникновения они становятся тяжелыми и фатальными. Эти осложнения являются результатом взаимодействия ИМАО с тираминсодержащими пищевыми продуктами или симпатомиметическими лекарственными средствами. Прдромальные признаки включают:

- Резкое повышение артериального давления.
- Тяжелые головные боли в области затылка.
- Ригидность затылочных мышц.
- Повышенное потоотделение.
- Тошнота и рвота.

В связи с риском этого осложнения до начала терапии ИМАО всегда необходимо взвешивать способность больного соблюдать рекомендуемые ограничения в диете. Стационарным больным назначают специальную диету, а амбулаторные больные должны быть опрошены по поводу возможных в прошлом суицидальных поступков, готовности соблюдать диету, а также желательно, чтобы они дали расписку о том, что предупреждены о необходимости диеты. Больным, которые не могут соблюдать рекомендации или склонны к суицидальным поступкам, назначать препараты ИМАО не следует.

В табл. 7.24 перечислены пищевые продукты и лекарственные вещества, которых необходимо избегать при приеме препаратов ИМАО. Последние исследования свидетельствуют о неожиданно большом содержании тирамина в некоторых сортах пива, особенно в лагере, а также в безалкогольном пиве [48,119]. Полный список веществ, содержащих тирамин, приведен Shulman и др. (1989) в работе [47].

Неспецифическое лечение гипертонических кризов включает:

- Отмену препаратов ИМАО.
- Повышение кислотности мочи для ускорения ее выведения.
- Поддержание уровня глюкозы и температурного баланса.

Для купирования гипертонии назначают 5 мг фентоламина в/в с последующими в/м введениями по 0,25-0,5 мг каждые 4-6 ч. В качестве альтернативного средства можно рекомендовать хлорпромазин 50 мг в/м с последующими введениями по 25 мг в/м каждые 1-3 ч, или нифедипин по 10 мг под язык. Во избежание чрезмерной компенсации и развития гипотонии необходимо следить за артериальным давлением.

Мы исследовали содержание моноаминоксидазы в тромбоцитах после отмены фенелзина и показали, что полупериод восстановления МАО составляет 5 дней [49]. Однако больным следует рекомендовать придерживаться диеты около 12 дней после прекращения лечения.

FDA зарегистрировало МАО-Б ингибитор L-депренил для лечения болезни Паркинсона.

Таблица 7.24.
Список пищевых продуктов и лекарственных веществ,
несовместимых с ингибиторами моноаминоксидазы

Пищевые продукты	Лекарственные вещества
Высокое содержание тирамина (необходимо исключить) Выдержанный сыр (например, чеддер, камамберт) Дрожжевые продукты Солёная или маринованная рыба, устрицы Копчёные мясопродукты, любые мясные консервы Куриная или говяжья печень (больше двух дней хранения) Фасоль Квашеная капуста Сушёные, засахаренные бананы Лакрица Определённые сорта пива	Необходимо исключить Стимуляторы Противоотечные средства Антигипертензивные средства Антидепрессанты Гетероциклические Серотонинергические Бупропион фенилпиперазины Венлафаксин Наркотические средства Меперидин
Умеренное содержание тирамина (разрешается ограниченное количество) Соевый соус Сметана Глутамат натрия, цикломаты	Необходимо ограничить Декстрометорпан Средства, повышающие давление Общие анестетики Седативные средства Средства, применяемые при гипогликемии
Продукты с низким содержанием тирамина (допустимые) Пастеризованные сыры, творог Умеренные количества алкоголя Напитки, содержащие кофеин Свежая печень Копчёная рыба	Допустимые средства Безрецептурные лекарства, содержащие кофеин или другие стимуляторы (эфедрин)

Адаптировано по: Janicak PG, et al. Pharmacological treatment of depression. In: Flaherty J, Daw's JM, Janicak PG, eds. *Psychiatry: diagnosis and therapy*, 2nd ed. Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1993; 54-61.

При низком уровне концентрации этот препарат не вступает во взаимодействие с тирамином, однако существуют серьезные сомнения в его антидепрессивном действии при этих концентрациях. В настоящее время разрабатываются и вскоре появятся на рынке США другие обратимые и избирательные ИМАО препараты. Как уже отмечалось, в некоторых странах уже используют обратимый и избирательный ингибитор МАО-А — *моклобемид*.

Серотониновый синдром

Серотониновый синдром является интоксикационным гиперсеротонинергическим состоянием, которое может быть результатом чрезмерной стимуляции 5-НТ_{1А}

рецепторов ствола мозга и спинного мозга [50]. Он характеризуется следующими признаками:

- Желудочно-кишечные признаки:
 - Брюшные колики.
 - Метеоризм.
 - Понос.
- Неврологические признаки:
 - Дрожание.
 - Миоклонические судороги.
 - Дизартрия.
 - Нарушения координации.
 - Головная боль.
- Сердечно-сосудистые признаки:
 - Тахикардия.
 - Гипотония.

- Артериальная гипертония.
- Острая сердечно-сосудистая недостаточность — смерть.
- Психические расстройства:
 - Признаки гипомании.
 - Скачка идей.
 - Ускоренная речь.
 - Повышение настроения или дисфория.
 - Помрачение сознания.
 - Дезориентировка.
- Другие признаки:
 - Повышенное потоотделение.
 - Повышение температуры.
 - Гипертермия.
 - Гиперрефлексия.

Гиперпиретическая реакция и смерть могут наступить в результате редкого лекарственного взаимодействия, чаще всего ИМАО с SSRI, вен-лафаксином или нефазодоном (но, возможно, также и с гетероциклическими антидепрессантами и меперидином). Поэтому обязательно необходимо соблюдать 2-недельный перерыв при переводе назначений с SSRI на ИМАО и как минимум 5 недель — при переключении с флуок-сетина на ИМАО, в особенности на транилицип-ромин. Более длительные интервалы требуются при дозировке флуоксетина свыше 20 мг/сут, так как этот лекарственный препарат подавляет процесс собственного клиренса, и поэтому его период полувыведения становится еще более продолжительным. Вероятно, перерыв в несколько дней является достаточным в плане безопасности при переводе больного с назначений трициклических антидепрессантов на ИМАО. При первых признаках развития этого синдрома требуется немедленная отмена спровоцировавшего его препарата. В этой ситуации целесообразно применение метисергида (антагониста серотонина) или пропранолола (антагониста 5-HT_{1A} рецепторов), хотя клинического подтверждения этому пока нет.

Гепатотоксичность

Эта достаточно редкая реакция в первую очередь ассоциируется с применением ипрониазида — гидразинового ИМАО, который в настоящее время снят с производства. Гепатотоксич-

ность, по всей видимости, вызывается высвобождением гидразина, а при применении негидразиновых ИМАО этого никогда не происходит. При применении современных гидразиновых ИМАО (фенелзин, изокарбоксазид) риск развития гепатотоксического действия очень низок.

Другие побочные явления

К другим реакциям относится синдром, напоминающий красную *волчанку*, опять же связанный с применением ипрониазида; *кожная сыпь*; общее подавление периода сна — *фазы быстрого движения глаз*.

Так же, как и другие антидепрессанты и литий, ИМАО могут вызывать повышение массы тела. В отличие от трициклических антидепрессантов, препараты ИМАО не действуют на холинергические рецепторы и поэтому не вызывают сухости во рту, расстройства зрения и запоров. Однако так же, как и в случае с трициклическими антидепрессантами, адренергическое действие ИМАО вызывает задержку мочеиспускания.

К наиболее часто встречающимся психопатологическим проявлениям интоксикации препаратами ИМАО относится развитие гипоманиакального или маниакального эпизода. Также могут наблюдаться неусидчивость, гиперактивность, ажитация, раздражительность и помрачение сознания. Известны отдельные сообщения о развитии параноидных состояний как осложнений при терапии ИМАО.

ДРУГИЕ ВИДЫ АНТИДЕПРЕССАНТОВ

Венлафаксин

Венлафаксин является единственным представителем своего класса, доступным клиническому применению (в настоящее время на стадии разработки находятся еще 2 препарата — дулоксетин, милниципрам) [51]. В рамках своего терапевтического диапазона венлафаксин подавляет обратный захват как серотонина, так и норадреналина. В ходе исследований в лабораторных условиях было показано, что интенсивность подавления захвата серотонина у

этого препарата в 5 раз превосходит интенсивность захвата норадреналина. Профиль побочных свойств венлафаксина в полной мере соответствует этим экспериментальным данным [52]. В начале своего терапевтического диапазона венлафаксин вызывает такие же побочные симптомы, как и SSRI.

Безопасность при острой передозировке

Подобно SSRI и нефазодону венлафаксин не обладает выраженным действием на натриевые каналы и благодаря этому имеет широкий терапевтический индекс [53]. При разработке препарата в период его клинических испытаний больные переносили без дальнейших серьезных последствий одномоментное назначение более чем 6750 мг препарата [54]. Подобная острая передозировка не потребовала специфических терапевтических мероприятий, кроме сестринского ухода в связи такими побочными явлениями, как тошнота и рвота. Кстати, рвота сама по себе уменьшает тяжесть проявлений значительной передозировки препарата.

Переносимость препарата при его острой передозировке

Наиболее часто наблюдаемые побочные явления (например, тошнота и сонливость) при назначении венлафаксина напоминают те, которые возникают при приеме SSRI, в частности, на фоне рекомендуемых стартовых дозировок (75 мг/сут) (см. табл. 7.25). Это соответствует фармакологическим особенностям венлафаксина, так как его наиболее интенсивное действие проявляется в виде подавления обратного захвата серотонина.

Тем не менее при дальнейшем увеличении дозировки венлафаксин вызывает ряд других осложнений, зависящих от уровня дозировки, включая повышение артериального давления, усиление потоотделения и тремор (табл. 7.26). Это соответствует данным о том, что при высоких дозировках венлафаксин вызывает физиологически значимое потенцирование норадреналина путем подавления механизма его обратного захвата. Данные случаи повышения артериального давления вызвали некоторые

опасения, однако это побочное действие препарата редко проявляется при дозировках, ниже 225 мг/сут [54, 55]. При клинических испытаниях препарата такое осложнение наблюдалось менее чем у 3 % больных (отмена назначений потребовалось только 1 % больных) [55]. В среднем, увеличение артериального давления составило:

- 1 мм рт. ст. у больных, принимавших 75 мг/сут венлафаксина;
- 2 мм рт. ст. у больных, принимавших 225 мг/сут венлафаксина;
- 7,5 мм рт. ст. у больных, принимавших 375 мг/сут венлафаксина [56].

Возраст, пол, состояние почечной и печеночной функций и изначальный уровень артериального давления больного не являлись клинически значимыми предикторами риска развития данного осложнения [54-57]. При проведении клинических испытаний новых препаратов больных с неустойчивым артериальным давлением не включают в исследования, поэтому трудно судить, является ли такая неустойчивость фактором риска при приеме венлафаксина. При испытании венлафаксина все больные были разбиты на четыре группы по признаку величины артериального давления. При приеме венлафаксина в группе больных с наиболее высоким артериальным давлением наблюдалось его снижение [54].

Больным, у которых клинически значимо проявлялось повышение артериального давления при приеме венлафаксина, как правило, не приходилось отменять препарат и удавалось купировать это осложнение назначением гипотензивных средств. У этих больных не отменяли венлафаксин, потому что только он (после неудачного лечения другими антидепрессантами) положительно действовал на клинические проявления депрессии.

Когда это было возможно, применялись и другие методы: уменьшение дозировки или переключение на другой класс антидепрессантов. Таким образом, главным было своевременное обнаружение этого осложнения, а лечение его не представляло сложностей. Фактически в рамках клинических испытаний все случаи повышения артериального давления у больных про-

Таблица 7.25.

Сравнительный коэффициент частоты возникновения наиболее общих побочных явлений при назначении флуоксетина, сертралина, пароксетина, венлафаксина и нефазодона (при сопоставлении с приемом плацебо)

Признак	Флуоксетин (n=1730, 799) ^а	Сертралин (n=861, 853) ^а	Пароксетин (n=421, 421) ^а	Нефазодон (n=393, 394) ^а	Венлафаксин (n=1033, 609) ^а
Головная боль	4,8	1,3	0,3	1	3
Раздражительность ^б	10,3	4,4	4,9	12	—
Тремор	5,5	8,0	6,4	4	1
Бессонница	6,7	7,6	7,1	8	2
Сонливость ^в	5,9	7,5	14,3	14	11
Утомляемость*	5,6	2,5	10,3	6	7
Анорексия	7	1,2	4,5	9	—
Растерянность ^г	1,5	0,8	1,0	1	9
Головокружение ^б	4,0	5,0	7,8	12	23
Парестезии*	-0,3	1,3	2,1	1	2
Нарушения зрения	1,0	2,1	2,2	4	12
Сердцебиение ^д	-0,1	1,9	1,5	2	—
Расстройства дыхания"	5,8	0,8	0,8	—	9
Тошнота"	11,0	14,3	16,4	26	11
Диспепсия	2,1	3,2	0,9	1	2
Диарея*	5,3	8,4	4,0	1	1
Метеоризм	0,5	0,8	2,3	1	—
Сухость во рту	3,5	7,0	6,0	11	12
Запоры	1,2	2,1	5,2	8	6
Частое мочеиспускание	1,6	0,8	2,4	1	1
Задержка мочеиспускания"	—	0,9	2,7	2	1
Потливость	4,6	5,5	8,8	9	—
Кожная сыпь"	0,9	0,6	1,0	1	2

Воспроизведено с разрешения по Preskom S. Comparison of the tolerability of bupropion, nefazodone, imipramine, fluoxetine, sertraline,

paroxetine, and venlafaxine. J Clin Psychiatry 1995; 56: 17-25.

^аПервая цифра — число больных, принимавших активное лекарство, вторая — плацебо. ^бРаздражительность Включала тревожность, агитацию, агрессивность, акатизию, возбуждение ЦНС. ^вСонливость включала сомнолентность, расслабленность и ощущение загруженности лекарствами. ^гУтомляемость включала астению, миастению, психомоторную заторможенность.

^дРастерянность Включала снижение концентрации, нарушения памяти. ^еГоловокружение Включало ощущение легкости в голове, постуральную гипотензию, гипотонию. ^жПарестезии Включали необычные ощущения, гиперестезии. ^зСердцебиения включали тахикардию, аритмии. ^иРеспираторные расстройства Включали респираторные инфекции, простуду, диспноэ, фарингиты, заложенность носа, кашель и др.

Тошнота Включала также рвоту. ^кДиарея включала гастроэнтериты. ^лЗадержки мочеиспускания включали различные ее формы. ^мСыпь включала зуд.

изошли в течение первых двух месяцев лечения, что и делает этот период временем тщательного наблюдения [54-57]. Мы рекомендуем в течение этого периода у всех больных, принимающих препарат в дозировке свыше 225 мг/сут, во время каждого посещения врача измерять артериальное давление.

Безопасность при длительном применении

Так же, как и в случае с SSRI, нам не известны какие-либо сообщения о серьезных осложнениях при длительном назначении венлафаксина. Тем не менее для абсолютной уверенности в этом необходимы более обширные сведения

Таблица 7.26.

Соотношение частоты появления побочных эффектов, зависящих от уровня дозировки препарата, при назначении пароксетина, венлафаксина и нефазодона (в сопоставлении с плацебо)

Пароксетин, мг/сут				
Побочный симптом	10 (n=102)	20 (n=104)	30 (n=101)	40 (n=102)
Тошнота	1,0	13,2	21,0	22,6
Потливость	-1,0	4,7	6,9	9,8
Головокружение	3,0	2,8	5,0	8,8
Сонливость	4,9	10,5	13,0	13,8
Расстройства эякуляции	5,8	6,5	10,6	13,0
Запоры	-1,0	1,8	4,0	6,8
Венлафаксин, мг/сут				
Побочный симптом	75 (n=89)	225 (n=89)	375 (n=89)	
Тошнота	18,5	24,1	43,9	
Потливость	1,3	7,0	13,9	
Головокружение	14,8	18,2	19,6	
Сонливость	12,6	13,7	21,8	
Тремор	1,1	2,2	10,2	
Гипертония	0	1,1	3,4	
Зевота	4,5	5,6	8,0	
Простуды	1,1	4,5	5,7	
Нефазодон, мг/сут				
Побочный симптом	более	300 (n=211)	300-600 (n=209)	
Тошнота		2	11	
Головокружение		3	15	
Сонливость		7	18	
Запоры		1	7	
Растерянность		1	8	
Расстройства зрения		1	7	
Зрительные аномалии		-2	8	
Шум в ушах		-1	2	

Воспроизведено с разрешения по: Preskorn S. Comparison of the tolerability of bupropion, nefazodone, imipramine, fluoxetine, sertraline, paroxetine and venlafaxine. J Clin Psychiatry 1995; 56:17-25.

о длительном приеме венлафаксина депрессивными больными.

Переносимость на отдаленных этапах терапии венлафаксином

В соответствии со своими фармакологическими особенностями венлафаксин вызывает дисфункции половой сферы с такой же частотой и такие же по клинике, как и SSRI (табл. 7.27). Такое действие проявляется спустя несколько недель терапии при стабильной дозировке.

Нефазодон и тразодон

Безопасность при острой передозировке

Нефазодон, так же как SSRI и венлафаксин, оказывает незначительное действие на натриевые каналы и поэтому не замедляет внутрисердечную проводимость. В результате на стадии клинических испытаний препарата больные переносили одномоментную передозировку препарата свыше 11,2 мг без какой-либо необхо-

Таблица 7.27.

Частота возникновения различных форм дисфункции половой сферы при применении антидепрессантов нового поколения (в соотношении с плацебо), %

Побочные явления	Флуоксетин (n=1730, 799)	Сертралин (n=861, 853)	Пароксетин (n=421, 421)	Венлафаксин (n=1033, 1033)	Нефазодон (n=393, 394)
Расстройства эякуляции и оргазма		13,3	12,9	12,0	
Другие мужские половые расстройства			10,0		
Импотенция				6,0	
Снижение либидо	1,6		3,3	2,0	m – 1,7/ж – 0,5
Половая дисфункция	1,9				
Половая дисфункция у женщины		1,5			
Заболевания гениталий у женщин			1,8		1,1
Расстройства менструаций		0,5			2,5
Болезненные менструации		0,5			

Воспроизведено с разрешения по: Preskorn S. Comparison of the tolerability of bupropion, nefazodone, imipramine, fluoxetine, sertraline, paroxetine, and venlafaxine. *Jain Psychiatry* 1995, 56:17–25.

димости в последующих специальных терапевтических мероприятиях [58,59]. Один больной, который не входил в группу исследования, принял одномоментно около 2000–3000 мг нефазодона вместе с алкоголем и метакарболом. После этого он перенес кратковременный судорожный приступ, закончившийся без каких-либо последствий (случай не документирован).

Переносимость при острой передозировке

При сравнительном анализе побочных явлений, возникающих в результате применения антидепрессантов нового поколения и нефазодона, наиболее часто ассоциировалось головокружение [1]. Эти результаты согласуются с экспериментальными фармакологическими данными, которые указывают на существенные отличия нефазодона от других новых антидепрессантов в том, что его основным действием является блокада 5-HT_{2A} рецепторов.

Т^азодон может оказывать седативное действие, вызывающее жалобы на усталость и "загруженность лекарством", а также замедление мышления. Это ограничивает возможность повышения дозировки препарата до терапевтически эффективного (в смысле антидепрессивного эффекта) уровня (60). Несмотря на струк-

турное подобие двух препаратов, выраженность данного побочного действия у них разная (у нефазодона значительно меньшая). Возможно, это является результатом того, что нефазодону в меньшей степени присуще свойство блокировать гистаминовые рецепторы [61]. На более оптимистической ноте следует отметить, что тразодон, вследствие его седативного эффекта часто используют в качестве вспомогательного снотворного средства, в том числе и у больных, принимающих SSRI и испытывающих бессонницу.

По сравнению с другими новыми антидепрессантами у нефазодона была *явно ниже* частота возникновения следующих побочных явлений:

- Раздражительности, нервозности.
- Тремора.
- Бессонницы.
- Анорексии.
- Повышенного потоотделения (см. табл. 7.25).

Кстати, частота возникновения раздражительности, нервозности, анорексии и ощущения сердцебиения при применении нефазодона была ниже, чем при приеме плацебо. В результате можно предположить, что этот препарат может оказывать непосредственное анксиолитическое действие у больных с депрессивным расстройством. Частота прерывания больными

терапии нефазодон, так же как и при использовании всех других антидепрессантов, с нарастанием дозировки препарата повышается. Частота этого явления может недооцениваться в связи с различиями в используемых методиках исследования (методика с фиксированными диапазонами дозировки и методика с истинно фиксированными дозировками) (см. табл. 7.28). **Частота возникновения половых дисфункций при приеме нефазодона также ниже, чем при приеме других новых антидепрессантов (см. табл. 7.27).** Однако эти данные показывают, что при разработке новых препаратов использовались существенно различающиеся методики выявления этих жалоб и их квалификации. **Если это отличие нефазодона (так же как и бупропиона) будет воспроизведено и в других исследованиях, то этот препарат может стать неплохой альтернативой для больных, которые испытывают проблемы со стороны половой сферы при приеме SSRI или венлафаксина.**

При обсуждении тразодона низменно возникают опасения в плане проблемы приапизма. Однако, это побочное явление наблюдается достаточно редко, у 1 на 6000 леченных больных мужского пола [62,63]. Если больной предупрежден о возможности появления этого осложнения, он сможет быстро прекратить прием препарата. Явления приапизма при этом редуцируются без дополнительных терапевтических вмешательств. В настоящее время при затяжном характере этого синдрома предпочтительнее использование непосредственной инъекции в луковицу пещеристого тела, чем хирургическое разрешение проблемы, которое в 50 % случаев осложнялось импотенцией [64, 65]. При нехирургическом вмешательстве вероятность импотенции очень невелика и зависит от длительности существования симптомов до начала этого лечения [66]. Последнее является дополнительным основанием для полной информированности больного, которая определяет возможность раннего выявления осложнения.

Таблица 7.28.

Частота прерывания терапии в зависимости от дозировки препарата, по данным исследований с фиксированными дозировками и использованием плацебо контроля, %

<i>Флуоксетин</i>						
Суточная дозировка, мг	5	20	40	60		
прерывание терапии*, %		—	-9	-6	8	
прерывание терапии*, %		3	-1	7	—	
<i>Сертралин</i>						
Суточная дозировка, мг		—	50	100	200	
прерывание терапии ⁹ , %		—	7	12	24	
<i>Пароксетин</i>						
Суточная дозировка, мг	10	20	30	40		
прерывание терапии*, %		3	6	16	13	
<i>Венлафаксин</i>						
Суточная дозировка, мг	62,5	75	175	182	225	375
прерывание терапии ⁰ , %	6	12	4	12	19	25
<i>Нефазодон</i>						
Суточная дозировка, мг	200-250	300	400	500	i	
прерывание терапии ⁸ , %	-2	6	4	12		

¹Wernicke J, et al. Fixed dose fluoxetine therapy for depression. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23:164-168.

⁶Wernicke J, et al. Low dose fluoxetine therapy for depression. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 183-188.

⁷Preskorn S, Lane P, 50 mg/day as the optimum dose for sertraline. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10 (3): 129-141.

⁸Dunner DL, Dunbar GC. Optimal dose regimen for paroxetine. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 (suppl): 21-26.

⁹Preskorn S. Antidepressant drug selection: criteria and options. *J Clin Psychiatry* 1994; 55(9 Suppl A): 6-22.

¹⁰Nefazodone presentation to the Food and Drug Administration Psychopharmacology Advisory Committee. Washington DC, July 1993.

Безопасность и переносимость при длительном применении препаратов

Как и в случае с SSRI и венлафаксином, до сих пор не существует сообщений о серьезных осложнениях при длительном назначении не-фазодона. Тем не менее для абсолютной уверенности в этом необходимы более обширные сведения о длительном приеме препарата депрессивными больными.

Бупропион

Безопасность при острой передозировке

Бупропион является единственным антидепрессантом из класса аминокетонов, доступным для клинического применения. Профиль его побочных свойств отличается от всех других антидепрессантов. Бупропион, по существу, не обладает антихолинергическим и антигистаминным действием, а также не вызывает ортостатической гипотонии. Основные побочные действия препарата соответствуют его свойствам как непрямого агониста дофамина и норадреналина и включают:

- Беспокойство.
- Чрезмерную двигательную активность.
- Тремор.
- Бессонницу.
- Тошноту [67].

Эти побочные свойства до некоторой степени напоминают побочные свойства SSRI препаратов. В то же время они редко требуют отмены в случае их возникновения. Чаще всего бупропион отменяется при обострении психотической симптоматики или возникновении судорожных проявлений [68-71].

Частота возникновения судорожной симптоматики составляет 4 на 1000 больных (без наличия в анамнезе факторов риска) при дозировке до 450 мг/сут [68, 72]. Патогенез эпилептиформной симптоматики, спровоцированной приемом бупропиона, частично определяется его фармакокинетикой [73]. Этот вывод основывается на следующих наблюдениях:

- Частота возникновения приступов зависит от дозировки препарата.
- Судорожные приступы обычно наблюдаются спустя несколько дней после повышения дозировки.
- Судорожные приступы обычно возникают в течение нескольких часов после приема очередной дозы препарата.
- Вероятность возникновения судорожной симптоматики значительно выше у больных, страдающих булимией и имеющих избыточный вес.

Переносимость препарата при его острой передозировке

Экстенсивный процесс биотрансформации бупропиона приводит к образованию трех фармакологически активных метаболитов [74]. В процессе лечения эти метаболиты накапливаются в организме в концентрациях в несколько раз превышающих уровень концентрации исходного вещества [75]. Существующие данные дают возможность предположить, что высокий уровень концентрации в крови этих метаболитов, особенно гидроксибупропиона, связан с учащением побочных явлений и снижением антидепрессивной реакции [73]. В этой ситуации лекарственный мониторинг мог бы оказаться эффективным средством повышения безопасности и переносимости препарата, так как позволил бы лучше приспосабливать его дозировки.

По своей безопасности при передозировке бупропион находится между ТЦА и SSRI. Вероятность летальных исходов при передозировке препарата чрезвычайно низка вследствие того, что он не оказывает никакого побочного действия на сердечно-сосудистую и дыхательную системы [67]. Возникающая эпилептиформная симптоматика достаточно легко купируется в стационарных условиях.

Миртазапин

Безопасность при острой передозировке

Миртазапин подобно другим новым антидепрессантам имеет широкий терапевтический индекс и в целом безопасен при передозировке [76]. На этапе клинических испытаний пре-

парата наблюдали 12 случаев передозировки с наиболее высокой дозой 975 мг/сут, что в 20 раз выше максимально рекомендуемой. Смертельный исход был только в одном случае и произошел он в результате одновременного приема большой дозы мirtазапина с амитриптилином и нейролептиком. Причиной смерти была аритмия, что указывает на ведущую роль амитриптилина в возникновении осложнения. Это было подтверждено лабораторными данными при посмертной аутопсии. Остальные больные перенесли передозировку мirtазапина без каких-либо осложнений и дополнительных терапевтических мероприятий [77].

Как уже упоминалось, в рамках международных клинических испытаний препарата в трех из 2796 случаев развилась выраженная нейтропения (в двух случаях она соответствовала критериям агранулоцитоза) [76,78]. Однако после отмены мirtазапина произошло быстрое восстановление количества гранулоцитов. Поэтому не следует проводить аналогию между этими случаями и состояниями тяжелого лекарственного агранулоцитоза с поражением костного мозга, которые могут возникать, например, при применении клозапина. Скорость восстановления количества гранулоцитов свидетельствует о случайном совпадении назначения мirtазапина и гематологических нарушений. Кроме этого не поступало никаких сообщений о случаях агранулоцитоза при широком клиническом использовании этого препарата в Нидерландах, где он поступил на рынок более двух лет назад. Данные о первых 9000 больных, принимавших мirtазапин, были приведены в *obzore Montgomery (1995)* [79].

На этом основании препарат был зарегистрирован в США без сопутствующих рекомендаций контроля лейкоцитарной формулы, как в случае с клозапином (см. гл. 5). Тем не менее у больных, принимающих мirtазапин, анализ крови следует проводить при появлении признаков инфекционных заболеваний или подъеме температуры. Если обнаружены признаки агранулоцитоза, следует немедленно отменить препарат, а также заполнить и отослать форму отчета в соответствующее контролирующее учреждение.

При клинических испытаниях препарата у 2% больных было зарегистрировано умеренное (от 1,5 до 3 раз) превышение показателей активности печеночных ферментов, в частности АЛТ [76]. Это повышение обычно происходило в течение первых 3-4 недель лечения и, несмотря на продолжение лечения, исчезало к 6-й неделе. Клинически такое повышение активности печеночных ферментов никак не проявлялось, а обнаруживалось только при проведении регулярных лабораторных исследований. Возможно, что повышение этих показателей было связано не с действием препарата, а скорее с обострением у этих больных хронических инфекционных процессов (хотя одним из критериев исключения из исследования было указание в анамнезе на гепатит С у одного из больных).

По этой причине умеренное повышение названных показателей не означает обязательной отмены мirtазапина, а требует лабораторного контроля динамики состояния функции печени для обнаружения причин этого повышения. Препарат следует отменять только в случае трехкратного превышения верхней границы нормы показателей функции печени.

Переносимость препарата при острой передозировке

Наиболее частыми причинами прерывания терапии мirtазапином становились такие побочные эффекты, как чрезмерная седация и повышение аппетита с прибавкой больного в весе [76]. Это соответствует представлению об одном из основных свойств препарата — блокаде гистаминовых рецепторов. Прибавка в весе скорее всего связана с блокадой данным препаратом 5-HT₂с рецепторов. Подобные явления могут не только приводить к отмене назначений, но и быть основанием для назначения мirtазапина определенным категориям больных (например, с тяжелой бессонницей и тревожностью, а также с выраженной анорексией и потерей в весе). Упомянутые симптомы возникают не у всех больных, принимающих мirtазапин, но в случае их появления, это происходит спустя 2-3 ч после приема первых доз, что соответствует времени достижения пика концентрации препарата в крови. Подобные побочные яв-

ния редко возникают на отдаленных этапах лечения. По всей видимости, не следует опасаться их появления спустя неделю лечения после достижения устойчивой концентрации препарата в крови. При клинических испытаниях миртазапина распространенность седативного эффекта и повышения аппетита значительно уменьшалась к 6-й неделе лечения. Это скорее всего связано с развитием толерантности к подобному действию препарата или с тем, что часть больных, особо чувствительных в плане этих признаков, к тому времени прекращают прием препарата. В клинической же практике врачу не следует рассчитывать на развитие у больного толерантности к этим побочным явлениям.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Антидепрессанты часто используются в комбинации с другими медикаментозными средствами. От 30 до 80 % больных, принимающих антидепрессанты, получают также еще два дополнительных медикаментозных средства [80-83]. Вероятность того, что больному будут назначены дополнительные препараты, увеличивает следующее:

- *Возраст* — у больных пожилого возраста эта вероятность выше, чем у молодых.
- *Сопутствующие соматические заболевания.*
- *Наличие коморбидных психических расстройств.*
- *Резистентные формы депрессивного расстройства.*
- *Необходимость терапии устойчивых побочных явлений, которые причиняют беспокойство больному, но не требуют отмены основного лечения.*

Частота, с которой антидепрессанты назначают совместно с другими психотропными и непсихотропными препаратами, делает опасения относительно возможного лекарственного взаимодействия вполне обоснованными.

Для удобства варианты лекарственного взаимодействия обычно разделяют на два основных типа: фармакодинамическое и фармакокинетическое [84]. Первое оз-

начает, что действие одного препарата в точке своего приложения либо усиливает, либо снижает клиническую эффективность биохимического действия сопутствующего препарата. Второе означает, что один препарат влияет на процессы абсорбции, распределения, метаболизма или выведения сопутствующего препарата и, таким образом, меняет его концентрацию или концентрацию его метаболита в месте их действия. Наиболее частым клинически значимым фармакокинетическим лекарственным взаимодействием является действие лекарственного средства (усиление или подавление) на функциональную активность энзимов комплекса цитохром Р 450, которые участвуют в первой фазе обмена путем окисления сочетание назначаемых препаратов. Прогресс в фармакологии благодаря пониманию механизмов лекарственного взаимодействия сделал возможным не только описать, но и предсказать вероятные клинические проявления этого взаимодействия. Фармакодинамическое лекарственное взаимодействие классифицируется в зависимости от точек совместного приложения действия лекарств. Если сочетанное действие на эти точки приложения вызывает усиление или уменьшение эффекта, то, вероятно, будет обоснованным экстраполировать описанный механизм на все те вещества, которые обладают свойством действовать на те же точки приложения. Например, известно, что β -блокаторы и блокаторы α_1 -адренорецепторов вызывают снижение артериального давления и при их совместном назначении происходит усиление этого эффекта. Третичные амины ТЦА блокируют α_1 -адренорецепторы и, следовательно, могут вызывать снижение артериального давления. Достижимый этим эффект можно потенцировать совместным назначением трициклических антидепрессантов и В-блокаторов.

Фармакокинетическое лекарственное взаимодействие, включающее изменение в уровне окисления лекарственных веществ, может быть классифицировано аналогичным способом на основе данных об активности в этом процессе окисления тех или иных энзимов комплекса цитохром Р 450 [85,86]. Эти ферменты в значительной степени ответственны за осуществление первой фазы метаболиз-

ма путем окисления, которая является необходимым этапом в процессе выведения большинства лекарственных веществ из организма. Сочетано назначаемые препараты могут влиять на активность этих ферментов путем ее усиления или подавления. Отдельные лекарственные вещества могут оказывать специфическое действие на определенные ферменты этой системы, которые в свою очередь могут быть ответственны за обмен других различных лекарственных веществ. При наличии данных о том, что определенное лекарственное вещество влияет на функциональную активность конкретного фермента комплекса цитохром Р 450, можно утверждать, что это вещество влияет на скорость выведения препарата, обмен которого зависит от указанного фермента. Таким образом, особенности фармакокинетического лекарственного взаимодействия могут быть классифицированы на основании выделения фермента, вовлеченного в этот процесс.

CYP ферменты сгруппированы в семейства и подсемейства на основе подобия аминокислотного состава, поскольку их функция определяется химической структуры [87]. Семейства обозначаются арабской цифрой, за ней следует буква алфавита, обозначающая принадлежность к подсемейству. Чтобы войти в то или иное семейство или подсемейство, энзимы должны иметь, соответственно, 40% или 60% структурного сходства. Последняя арабская цифра определяет конкретный фермент, за который ответствен определенный ген.

CYP ферменты разделены на две основные группы: *стероидогенные* ферменты, которые локализуются в митохондриях, и *ксенобиотический* ферменты, которые располагаются в эн-доплазматическом ретикулуме [88, 89]. Последние ответственны за окислительный метаболизм большинства лекарственных веществ. Лекарственные вещества могут стимулировать (т. е. ускорять синтез фермента) или ингибировать эти ферменты, изменяя, таким образом, скорость биотрансформации других лекарств, выведение которых зависит от этих ферментов. Основными энзимами, участвующими в процессе фармакокинетического лекарственного взаимодействия, являются:

CYP 1A2.
CYP 3A3/4.
CYP
2C9/Ю. CYP
2C19. CYP
2D6.

Как правило, изменение в уровне обмена приводит к сопоставимому изменению в клиренсе, что является обратно пропорциональным изменению дозировки препарата (т. е. уменьшение скорости выведения препарата аналогично увеличению уровня его дозировки) [85,86]. Более сложное взаимодействие происходит, когда влияние на CYP фермент вызывает изменение соотношения между скоростью обмена исходного лекарственного вещества и его активного метаболита. При этом, если этот активный метаболит обладает свойствами, отличными от свойств исходного лекарственного вещества, могут произойти качественные клинические изменения.

Побочные явления, связанные с фармакокинетическим взаимодействием

Объем информации о действии антидепрессантов на CYP ферменты в значительной степени отличается в отношении того или иного препарата [85, 86]. Исследования этого действия у трициклических антидепрессантов — ИМАО, бупропиона и тразодона — практически не проводились. Напротив, существует достаточно обширная информация, полученная при исследованиях *in vitro* и *in vivo*, в отношении SSRI, нефазодона и венлафаксина. В ходе исследований *in vitro* определяется способность лекарственного вещества подавлять определенные CYP ферменты. Вероятность того, что вещество может вызвать значительное подавление активности CYP фермента при клинически применимых уровнях дозировки, может быть оценена при наличии информации о его активности *in vitro* и предполагаемой концентрации в точке приложения его действия при этих уровнях дозировки [90,91]. Для принятия решения о проведении формальных исследований *in vivo* с целью подтверждения полученных экспериментальных данных может использоваться математическое

моделирование. В табл. 7.29 обобщены результаты проведенных *in vivo* исследований, в ходе которых оценивалось действие различных SSRI, нефазодона и венлафаксина при терапевтически минимальных дозировках на определенные CYP ферменты [84].

Действие оценивалось в соответствии с величиной изменения уровня концентрации сочетано назначаемого препарата, метаболизм которого зависит от конкретного CYP фермента. Поскольку подавляющее действие препарата на эти ферменты зависит от уровня его концентрации в крови, то эффект любого из них на более высоких дозировках в целом будет значительнее. Флуоксетин, нефазодон и пароксетин обладают нелинейной фармакокинетикой и поэтому степень ингибирования, вызываемого этими препаратами может быть непропорционально выражена при их высоких дозировках.

В табл. 7.30 приведен неполный список препаратов в зависимости от конкретных CYP ферментов, участвующих в окислительном метаболизме [84]. Практический врач может использовать табл. 7.29 и 7.30 при решении вопроса о необходимости приспособления дозировки препарата и приблизительной величине этого компенсаторного приспособления при дополнительном назначении SSRI или других новых антидепрессантов к уже назначенным препаратам или наоборот. Лекарственный мониторинг в дальнейшем может позволить более тонко откорректировать дозировку. Относительно незначительное действие сертралина и венлафаксина на CYP ферменты при назначении их в терапевтически эффективных дозировках делает маловероятной возможность фармакокинетического влияния на другие применяемые препараты. Это может стать существенным преимуществом, поскольку многие больные, принимающие антидепрессанты, имеют также сопутствующие терапевтические назначения.

Значительно меньшее действие сертралина на CYP ферменты по сравнению с другими SSRI является существенным преимуществом этого препарата, который практически не отличается от остальных по терапевтической эффективности, безопасности и переносимости.

Большинство антидепрессантов выводится из организма путем окисления, и поэтому они могут стать не только причиной, но и объектом фармакокинетического лекарственного взаимодействия. CYP ферменты, осуществляющие процесс биотрансформации различных антидепрессантов, представлены в табл. 7.30. Противосудорожные препараты (барбитураты и карбамазепин) активируют действие ферментов CYP 1A2 и 3A3/4 [85, 86]. Как и ожидалось, назначение антиконвульсантов дополнительно к трициклическим антидепрессантам снижает уровень концентрации последних. Следовательно, можно предположить, что антиконвульсанты будут аналогичным образом действовать и на нефазодон, сертралин и венлафаксин.

Клиническое проявление (направленность и степень выраженности) как процесса ингибирования, так и индукции зависит от лекарственного вещества, которое подвергается их действию. Клинические последствия этого взаимодействия будут более значительны для лекарственных веществ с узким терапевтическим индексом и обладают выраженной токсичностью, зависящей от уровня концентрации препарата в крови. Эти два обстоятельства как раз и характерны для трициклических антидепрессантов. По этой причине практический врач должен внимательно следить за изменениями в скорости выведения ТЦА при дополнительном назначении (или отмене) как ингибиторов, так и стимуляторов активности CYP ферментов. Уровень концентрации ТЦА в крови будет увеличиваться при назначении ингибиторов или отмене стимуляторов и уменьшается при отмене ингибиторов или назначении стимуляторов.

Флувоксамин и бупропион подвергаются процессу обширной биотрансформации, но CYP ферменты, которые участвуют в этом процессе еще не определены [60,84]. Это вызывает особенное сожаление в случае с бупропионом, который преобразуется в три различных метаболита, имеющих более длительный период полувыведения и, следовательно, накапливающихся в организме в больших количествах, чем исходное вещество - бупропион. Степень участия этих метаболитов в проявлении антидепрессивного действия и провокации судорожных при-

Таблица 7.29. Особенности действия некоторых новых антидепрессантов на CYP ферменты при дозировках, обычно являющихся терапевтически эффективными*

Энзим	Циталопрам	флуоксетин	флувоксамин	Пароксетин	Сертралин	Нефазодон	Венлафаксин	принципы
CYP 1A2	КНЗ	КНЗ	Существенное	КНЗ	НВ	КНЗ	НВ	€ 1
CYP2C9/10	?	?	?	КНЗ	КНЗ	КНЗ	КНЗ	я
CYP 2C19	КНЗ	Умеренное	Существенное	?	КНЗ	КНЗ	КНЗ	1
CYP 2D6	Слабое	Существенное	КНЗ	Существенное	Слабое	КНЗ	Слабое	
CYP 3A3/4	?	Слабое	Умеренное	КНЗ	КНЗ	Существенное	КНЗ	

* Таблица является обобщением других данных и таблиц, согласно источникам [84-86], в ней:
? — данные для этого SSRI отсутствуют или содержат противоречивые результаты;
НВ — незначительная Вероятность клинически существенного эффекта по экспериментально выявленному действию;
КНЗ — в большинстве случаев клинически незначительное действие (<20% изменения);
Слабое — изменение от 20 до 50%;
Умеренное — изменение от 50 до 150%;
Существенное — изменение >150%;
„изменение” — разница в площади под кривой графика соотношения уровня концентрации вещества (например, сочетанного назначаемого лекарства) и временем (клиренс препарата зависит от CYP фермента).

Таблица 7.30.

Перечень лекарственных веществ, метаболизируемых определенными ферментами цитохром P450 (CYP)

CYP 1A2

Антидепрессанты — амитриптилин, кломипрамин, имипрамин
Антипсихотические препараты — клозапин *p-блокаторы* — пропранолол *Различные* — кофеин, парацетамол, теофилин, R-варфарин

CYP2C9/10

фенитоин, S-варфарин, толбутамид

Антидепрессанты — циталопрам, кломипрамин, имипрамин
Барбитураты — гексобарбитал, мефобарбитал, S-мефенитоин *Бензодиазепины* — диазепам *p-блокаторы* — пропранолол

CYP 2D6

Антиаритмические средства — энкаинид, флекаинид, мексилетин, пропафенон
Антипсихотические средства — галоперидол, перфеназин, рисперидон тиоридазин
p-блокаторы — алпронолол, буфаролол, метапролол, пропранолол, тимолол
Различные — дебризоквин, 4-гидроамфетамин, пергексиллин. фенформин, спартеин
Опиаты — кодеин, декстрометорфан, этилморфин
55/71 — флуоксетин, N-десметилциталопрам, пароксетин
ТЦА — амитриптилин, кломипрамин, дезипрамин, имипрамин, N-десметилкломипрамин, нортриптилин,
 тримипрамин *Другие антидепрессанты* — венлафаксин, метаболиты нефазодона и тразодона

CYP 3A3/4

Анальгетики — ацетаминофен, алфентанил, кодеин, декстрометорфан
Антиаритмические препараты — амиодарон, дезопирамид, лидокаин, пропафенон, квинидин
Антиконвульсанты — карбамазепин, этосуксимид
Антидепрессанты — амитриптилин, кломипрамин, имипрамин, нефазодон, сертралин, 0-дискметилвенлафаксин
Антиэстрогенные препараты — доксетаксел, лоратадин, терфенадин
Антипсихотические препараты — клозапин
Бензодиазепины — альпразолам, клоназепам, диазепам, мидазолам, триазолам
Блокаторы кальциевых каналов — дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, нилудипин, минодипин, мизолдипин, нитрендипин, верапамил
Иммуносуппрессоры — циклоспорин, такролимус
Местные анестетики — кокаин, лидокаин
Макролидные антибиотики — кларитромицин, эритромицин, триацетилолеандомицин
Стероиды — андростендион, кортизол, дигидропиандростерон, дексаметазон, эстрадиол, прогестерон, тестостерон
Различные — бензфетамин, цизаприд, дапсон, ловастатин, омегапрол

Примечание: CYP ферменты, ответственные за биотрансформацию, определены только для 20% существующих лекарств. 1A2 Адаптировано по источнику [84].

ступов до настоящего времени еще не известна. В соответствии с этими обстоятельствами бупропион скорее всего относится к препаратам, которые могут подвергаться фармакокинетическому действию с достаточно значительными клиническими последствиями. Несмотря на это, исследования бупропиона с использованием лекарственного мониторинга проводились до настоящего времени нечасто, причем изме-

рялся уровень концентрации только исходного вещества [73]. Тем не менее, аналитические методики, оценивающие уровень концентрации исходного вещества и его трех активных метаболитов, доступны клиническому применению и имеются данные об их уровне концентрации при стандартной дозировке — 450 мг/сут. Таким образом, врач должен использовать лекарственный мониторинг бупропиона при сочетании

назначении препаратов с установленным действием на СYP ферменты. Это даст возможность приспособить дозировку для достижения концентрации бупропиона в крови до того уровня, который обычно устанавливается при дозировке 450 мг/сут. С другой стороны, врач при этом имеет возможность назначать первоначально низкие дозировки бупропиона с постепенным их повышением при комбинированной терапии с препаратами, которые влияют на активность СYP ферментов. Например, известно, что флуоксетин вызывает повышение уровня основного метаболита бупропиона — гидроксбупропиона [73]. Такое взаимодействие может привести к клиническим проявлениям токсического влияния этого метаболита в виде кататонии, растерянности и возбуждения. Этим теоретическим выкладкам соответствуют также наблюдения судорожных проявлений у больных с сочетанным назначением бупропиона и флуоксетина, когда дозировка бупропиона была на 50% ниже уровня, ассоциируемого с эпилептиформной симптоматикой при назначении препарата в виде монотерапии.

Побочные явления, связанные с фармакодинамическим взаимодействием

Трициклические антидепрессанты

ТЦА в связи со своим многосторонним действием (особенно у третичных аминов) потенциально могут фармакодинамически взаимодействовать с целым рядом других медикаментозных средств, приводя к увеличению:

- Антихолинергических эффектов (например, бензтропин, тиоридазин).
- Антигистаминного действия (например, дифенгидрамин).
- Анти- α -адренергического действия (например, празозин).
- Антиаритмических эффектов (например, квинидин).

Третичные амины в большей степени, чем вторичные, могут потенцировать также действие алкоголя на ЦНС. Больные должны об-

этом знать и избегать употребления алкоголя при приеме данных препаратов, в особенности в тех случаях, когда от них требуется повышенное внимание и координация.

Селективные ингибиторы реаптейки серотонина, венлафаксин

SSRI и венлафаксин в значительно меньшей степени, чем ТЦА, обладают способностью к фармакодинамическому взаимодействию. Они также не вызывают усиления первичного действия алкоголя на ЦНС и даже могут в незначительной степени ему противодействовать [57, 84]. Тем не менее существуют некоторые важные побочные явления, возникающие как результат взаимодействия. Например, SSRI могут снижать уровень обмена дофамина в нейронах субстанции нигра за счет влияния на поступление серотонина в эти клетки. В конечном результате это приводит к появлению экстрапирамидных побочных явлений — акатизии и тремору [95]. Тот же механизм, вероятно, лежит в основе их взаимодействия с другими препаратами, которые воздействуют на центральные двигательные системы. Таким образом, SSRI могут потенцировать тремор, возникающий при приеме лития, а также ЭПС, вызванную применением антипсихотических препаратов, бупропиона, и психостимуляторов [95,96].

SSRI с учетом их выраженного действия на передачу серотонина в структурах ствола мозга могут взаимодействовать с другими центральными агонистами серотонина и, как следствие, вызывать серотониновый синдром, о котором говорилось выше [50]. Этот синдром может быть не слишком выраженным при своевременной отмене вызвавших его препаратов. Однако, если это явление не было вовремя замечено, оно может достичь достаточно тяжелой степени. Наиболее опасным является дополнительное назначение ИМАО к препаратам SSRI [97,98]. Этот синдром возникает также при комбинации SSRI со следующими препаратами:

- Триптофаном.
- 5-гидрокситриптофаном.
- Меперидином.

Практический врач должен помнить о длительном периоде полувыведения (до нескольких дней) флуоксетина в связи с тем, что вероятность такого осложнения, как серотониновый синдром, сохраняется до тех пор, пока в организме присутствует его активный метаболит норфлуоксетин. Этот период может длиться до шести недель в зависимости от величины использовавшейся дозировки.

Ингибиторы моноаминоксидазы

Среди всех антидепрессантов ИМАО обладают наиболее выраженной способностью к фармакодинамическому взаимодействию. Они потенцируют *гипертензивное действие большинства симпатомиметических аминов, а также тирамина*, что является основанием для отказа от приема любых безрецептурных препаратов, содержащих эти вещества, и употребления пищевых продуктов, содержащих тирамин [99,100]. Как уже обсуждалось выше, ИМАО может вызывать *серотониновый синдром при сочетании назначения с SSRI, венлафаксином, триптофаном, 5-гидрокси-триптофаном и некоторыми наркотическими анальгетиками* [50]. ИМАО также могут потенцировать подавляющее влияние на дыхательную систему и седативное действие наркотических анальгетиков.

Бупропион

Бупропион, подавляя обратный захват дофамина, является непрямым агонистом этого нейротрансмиттера [101, 102]. Следовательно, бупропион *может усиливать действие других агонистов дофамина*. Это взаимодействие не вызывает серьезных побочных явлений, а в некоторых случаях, например, при лечении депрессивных состояний у больных, страдающих болезнью Паркинсона, может оказаться важным преимуществом.

Нефазодон и тразодон

Аффинность нефазодона к ацетилхолину, гистамину и α -адренергическим рецепторам выражена меньше, чем у третичных аминов ТЦА, но несколько сильнее, чем у SSRI и венлафакси-

на. С другой стороны, его аффинность к гистамину и α_2 -адренергическим рецепторам слабее, чем у тразодона [61, 103, 104]. Таким образом, можно ожидать, что нефазодон будет в меньшей степени взаимодействовать с препаратами, обладающими аналогичным способом действия, чем ТЦА или тразодон. Незначительное число проведенных исследований не показало каких-либо серьезных побочных явлений в результате фармакодинамического лекарственного взаимодействия нефазодона. Например, нефазодон (200 мг/сут и 400 мг/сут в течение восьми дней) не вызывал усиления седативноснотворного действия алкоголя у здоровых испытуемых [105]. Хотя и не было проведено прямого сравнения с другими антидепрессантами, однако с учетом фармакологии нефазодона этот препарат по своему влиянию на действие алкоголя и седативных средств на ЦНС занимает промежуточное положение между ТЦА и тразодоном, с одной стороны, и SSRI и венлафаксином, с другой [105].

Поскольку нефазодон может подавлять обратный захват серотонина, на него также распространяется противопоказание к комбинированному назначению с ИМАО. Тем не менее существуют причины, позволяющие предположить, что последствия подобной комбинации будут менее тяжелыми. Во-первых, сведения о том, что тразодон является одним из немногих препаратов, которые проявляют лекарственное взаимодействие в подобной комбинации. Во-вторых, наиболее выраженным действием нефазодона является блокада 5-HT₂ рецепторов, а не подавление обратного захвата серотонина. Тем не менее в настоящее время мы рекомендуем консервативный подход, предлагающий избегать подобную комбинацию, в особенности при высоких дозировках (свыше 400 мг/сут).

Миртазапин

Действие миртазапина по блокированию гистаминовых рецепторов выражено в такой же степени, как и у многих третичных аминов ТЦА [106]. В соответствии с этим миртазапин может усиливать седативное действие алкоголя и диазепам. Этот феномен, как и можно

было ожидать, распространяется на все бензодиазепины и другие седативно-снотворные средства. По этой причине при назначении миртазапина следует соблюдать такую же осторожность, что и при применении третичных аминов ТЦА, в плане комбинации его с алкоголем или другими с седативно-снотворными средствами [107]. Кроме указанных работ, до настоящего времени практически не проводилось изучения возможного фармакодинамического взаимодействия миртазапина с другими лекарственными препаратами. Следовательно, до накопления достаточных сведений (экспериментальных и клинических) практическому врачу необходимо соблюдать осторожность при назначении такого нового препарата, как миртазапин.

ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ, ИМЕЮЩИЕ ЗНАЧЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Одной из сложных проблем в практике врача является решения вопроса, до какой степени следует опасаться медикаментозных назначений женщинам в детородном возрасте и, конечно же, в период беременности (см. также разд. "Больные в период беременности" гл. 14). Постановка подобного вопроса справедлива и в отношении антидепрессантов.

Основанием для подобных опасений является то, что психотропные препараты по сути своего предназначения способны влиять на функциональную активность нейрохимических модуляторов (например, биогенных аминов) в организме. В психиатрии в основном рассматривают их роль как медиаторов в деятельности сформировавшегося мозга, однако они играют важное значение в качестве хемотаксических агентов в процессе закладки мозга и других органов в утробном состоянии. Таким образом, существует вероятность, что воздействие этих веществ на плод может вызвать тонкие, но очень важные изменения в развитии органов и систем, которые не всегда можно обнаружить у новорожденных. В процессе немногочисленных исследований эта проблема изучалась в связи с применением антидепрессантов.

Данный вопрос особенно важен в отношении антидепрессантов как наиболее часто назначаемых психотропных препаратов. Они особенно часто назначаются женщинам в детородном возрасте, поскольку именно в этом возрасте чаще всего диагностируются депрессивные расстройства.

По понятным причинам возможность проведения формальных исследований ограничена и доступная информация основана на клиническом опыте применения лекарств и попытках выбора контрольной группы из наиболее подходящей популяционной категории. Однако различия в таких группах неизбежны, и одно из основных различий — это причина, по которой одни женщины принимают лекарственные назначения, а другие — нет. Другими словами, болезнь, которая привела к необходимости медикаментозного лечения (в данном случае расстройство настроения), может сама по себе быть фактором риска, снижающим фетальную жизнеспособность либо увеличивающим частоту перинатальных осложнений или врожденных пороков развития, включая проблемы развития нервной системы, а также основные структурные аномалии (например, волчья пасть, расщелина позвоночника).

Большинство подобных исследований с антидепрессантами ограничиваются ТЦА и SSRI как наиболее часто назначаемыми препаратами. Результаты свидетельствуют, что женщина может беременеть на фоне приема этих препаратов или, будучи беременной, их принимать [108,109]. Положительным является уже то, что в этих работах не приведено никаких свидетельств повышенного риска возникновения структурных аномалий. Однако в ходе данных исследований оценивалось состояние ребенка сразу после рождения, и, таким образом, трудно говорить об отсутствии проблем при дальнейшем формировании нервной системы, которые могут быть обнаружены значительно позднее (например, интеллектуальные или поведенческие нарушения).

SSRI и беременность

SSRI являются наиболее изученными препаратами в плане возможной тератогенности, и мы

постараемся описать проведенные исследования на примере флуоксетина. Основанием для этого является частота его применения у женщин детородного возраста и продолжительность периода полураспада его активного метаболита норфлуоксетина. В то время как большинство врачей стараются по возможности отменить назначения забеременевшим женщинам, длительный период полураспада норфлуоксетина означает, что это вещество может присутствовать в организме в течение многих недель после отмены препарата. В этом случае плод подвергается действию препарата в течение значительной части первого триместра беременности. Именно поэтому данный препарат стал объектом пристального научного интереса.

В работах по изучению последствий воздействия флуоксетина на развитие плода это воздействие подразделяли согласно периодам беременности (т. е. в рамках от первого до третьего триместра). Chambers и коллеги (1996) при сравнении с контрольной группой не обнаружили никаких различий в частоте самопроизвольных абортов или формирования основных структурных аномалий у новорожденных, подвергавшихся воздействию флуоксетина [110]. Однако частота встречаемости второстепенных структурных аномалий у таких новорожденных была в 2-3 раза выше, чем в контрольной группе. Они также описали большую частоту преждевременных родов, меньшие вес и размер новорожденных, более частое поступление рожениц в отделения патологии беременных, более выраженный цианоз и желтуху у новорожденных, подвергавшихся воздействию флуоксетина, особенно в последний триместр беременности. Pastuszek и коллеги (1993) не обнаружили никаких различий в частоте возникновения основных структурных аномалий у новорожденных, матери которых в период беременности принимали флуоксетин, ТЦА или нетаратогенные лекарственные вещества. Они также показали, что у женщин, принимающих флуоксетин или ТЦА, риск невынашивания беременности в два раза выше, чем у тех, кто принимал в течение беременности нетаратогенные вещества [111]. Goldstein (1995) пока-

зал, что у 13% новорожденных, подвергавшихся воздействию флуоксетина в последний триместр беременности, обнаруживаются постнатальные осложнения [112].

В двух экспериментальных преclinical исследованиях был показан возможный механизм возникновения постнатальных осложнений у новорожденных, подвергавшихся воздействию флуоксетина в последний триместр. Stanford и Patton (1993) подвергали действию флуоксетина крыс — внутриутробно с 7-го дня беременности и до рождения и обнаружили статистически значимое увеличение частоты формирования кожных гематом [113]. Такое увеличение частоты кровоизлияний соответствует представлению, что флуоксетин и другие SSRI повреждают тромбоцитарный механизм свертывания, истощая запасы серотонина в тромбоцитах. Di Pasquale и др. (1994) показали на препарате спинного мозга, что действие флуоксетина потенцирует возбуждающий эффект серотонина на центральный респираторный ритм в стволе головного мозга — спинном мозге плода [114]. Вероятно, такой же эффект был отмечен при респираторных осложнениях, которые наблюдались в клинических условиях у новорожденных.

Пренатальное действие флуоксетина уменьшает стимулируемый серотонином фосфоинозитидный гидролиз [115]. Внутриутробное действие флуоксетина уменьшает плотность 5-HT_{2A/2C} рецепторов в гипоталамусе и соответственно статистически значимо уменьшает эндокринную реакцию, опосредуемую 5-HT_{2A/2C} рецепторами, у мужского потомства на 70-й день в постнатальном периоде [116]. Действие флуоксетина или сертралина на культуру ткани мышинного эмбриона подавляет обычный механизм (опосредуемый серотонином) пролиферации кардиальной мезенхимы, эндокарда и миокарда в течение периода формирования эндокардиальной закладки [117]. Shuey и коллеги (1992) исследовали действие амитриптилина, флуоксетина или сертралина (антидепрессантов, способных влиять на механизм захвата серотонина) на процесс регулирования серотонином эпителиально-мезенхимального взаимодействия, который играет важную роль

при обычном черепно-лицевом морфогенезе [118]. Такое действие вызывает формирование черепно-лицевых дефектов в результате повышения уровня пролиферации субэпителиальных мезенхимальных слоев и снижение пролиферации, отмирание клеток в мезенхиме на 5-6 слоев ниже эпителия. Это действие было обнаружено у всех трех лекарственных веществ, что соответствовало их способности подавлять обратный захват серотонина и, таким образом, изменять тоническое действие серотонина на процесс закладки органов на 10-И-и день беременности у мышей.

Полностью перенести эти данные на человека нельзя. Но эти исследования показывают, что действие антидепрессантов может влиять на важную роль нейтрансмиттеров в процессе органогенеза, который не всегда проявляется структурными аномалиями. Эти результаты свидетельствуют в пользу обычной клинической мудрости относительно избегания психотропных препаратов в период беременности всегда, когда это возможно. Необходимо подчеркнуть, что окончательная оценка связана с тем, что нелеченное депрессивное состояние влечет за собой, может быть, большую угрозу жизни матери и ребенка, чем лечение антидепрессантами. Тем не менее эти результаты пробуждают опасения по поводу длительного приема антидепрессантов женщинами в детородном возрасте, особенно такого длительно живущего препарата, как флуоксетин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выборе антидепрессанта практический врач должен знать, что некоторые побочные явления могут быть достаточно тяжелыми. Например, ТЦА при передозировке могут привести к смертельному исходу. У больных, страдающих блокадой сердца, состояние сердечной системы может значительно ухудшиться при приеме ТЦА. Падения в результате постуральной гипотензии способны значительно повысить уровень заболеваемости (например, переломы шейки бедра). Седативное действие может влиять на функциональную активность больного, а антихолинергические свойства — на некото-

рые психические функции, особенно у больных пожилого возраста. Судорожные приступы могут быть чрезвычайно опасными и требовать неотложных мероприятий. Токсический эффект может возникать при острой передозировке или в случае замедленного процесса метаболизма у конкретного больного. Многие побочные явления возникают при обычных дозировках и уровнях концентрации препаратов в крови. Все сказанное выше означает, что практический врач должен начинать терапию с относительно низких дозировок с постепенным их увеличением в последующем. Преимуществом многих новых антидепрессантов является простота их назначения и, что более важно, отсутствие некоторых наиболее опасных (как у ТЦА) побочных явлений при их применении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Preskorn S. Comparison of the tolerability of bu-propion, fluoxetine, imipramine, nefazodone, paroxetine, sertraline, and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:17-25.
2. Baldessarini R. Current status of antidepressants: clinical pharmacology and therapy. *J Clin Psychiatry* 1989; 50:117-126.
3. Richelson E. Pharmacology of antidepressants in use in the United States. *J Clin Psychiatry* 1982; 43 (11): 4-11.
4. Preskorn S. Tricyclic antidepressants: the whys and hows of therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychiatry* 1989; 50 (Suppl 7): 34-42.
5. Preskorn S, Irwin H. Toxicity of tricyclic antidepressants—kinetics, mechanism, intervention: a review. *J Clin Psychiatry* 1982; 43:151-156.
6. Preskorn S, Fast G. Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety and cost effectiveness. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (6): 23-33.
7. Williams RB, Shertu C. Cardiac complications of tricyclic antidepressant therapy. *Ann Intern Med* 1971; 74: 395-398.
8. Glassman AH, Roose SP. Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants. *Psychiatr Ann* 1987; 17: 340-347.
9. Roose SP, Glassman AH, Giardina EGV, et al. Nor-triptyline in depressed patients with left ventricular impairment.

JAMA 1986; 256: 3253-3257.

10. Giardina EGV, Bigger JT Jr, Glassman AH. Comparison between imipramine and desmethylini-pramine on the electrocardiogram and left ventricular function. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31: 230.
11. Giardina EGV, Johnson LL, Vita J, Bigger JT Jr, Brem RE. Effect of imipramine and nortriptyline on left ventricular function and blood pressure in patients treated for arrhythmias. *Am Heart J* 1985; 109: 992-998.
12. Muller OF, Goodman N, Bellet S. The hypotensive effect of imipramine hydrochloride in patients with cardiovascular disease. *Clin Pharmacol Ther* 1961; 2: 300-307.
13. Roose SP. Modern cardiovascular standards for psychotropic drugs. *Psychopharmacol Bull* 1992; 28: 35-43.
14. Roose SP, Glassman AH, Giardina EGV, Walsh BT, Woodring S, Bigger JT Jr. Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac conduction disease. **Arch Gen Psychiatry** 1987; 44: 273-275.
15. Bigger JT, Giardina EGV, Perel JM, Kantor SJ, Glassman AH. Cardiac antiarrhythmic effect of *imipramine* hydrochloride. *N Engl J Med* 1977; 296: 206-208.
16. Cardiac Arrhythmia Pilot Study Investigators. Effects of encainide, flecainide, imipramine and moricizine on ventricular arrhythmias during the year after acute myocardial infarction: The CAPS. **Am J Cardiol** 1988; 61: 501-509.
17. Giardina EGV, Bigger JT Jr, Glassman AH, Perel JM, Kantor SJ. The electrocardiographic and antiarrhythmic effects of imipramine hydrochloride at therapeutic plasma concentrations. *Circulation* 1979; 60: 1045-1052.
18. Glassman AH, Johnson LL, Giardina EGV, et al. The use of imipramine in depressed patients with congestive heart failure. **JAMA** 1983; 250: 1997-2001.
19. Roose SP, Glassman AH. Cardiovascular effects of TCAs in depressed patients with and without heart disease. *J Clin Psychiatry Monogr Ser* 1989; 7(2): 1-18.
20. Richelson E. Review of antidepressants in the treatment of mood disorders. In: Dunner OL, ed. *Current psychiatry therapy*. Philadelphia: WB Saunders, 1993; 232-239.
21. Preskorn SH, Fast GA. Tricyclic antidepressant induced seizures and plasma drug concentration. **J Clin**

Psychiatry 1992; 53: 160-162.

22. Davidson J. Seizures and bupropion: a review. **J Clin Psychiatry** 1989; 50: 256-261.

23. Glassman AH, Davis JM. Overdose with tricyclic drugs. *Psychiatr Ann* 1987; 17:410-411.
24. Callahan M, Kassel D. Epidemiology of fatal tricyclic antidepressant ingestion.- implications for management. *Ann Emerg Med* 1985; 14:1-9.
25. Sedal L, Korman MG, Williams PO, et al. Overdose of tricyclic antidepressants; a report of two deaths and a prospective study of 24 patients. *Med J Aust* 1972; 2: 74-79.
26. Sunshine P, Yaffe SJ. Amitriptyline poisoning; clinical and pathological findings in a fatal case. *Am J Dis Child* 1963; 106: 501-506.
27. Boehnert MT, Lovejoy FH Jr. Value of the QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants. *N Engl J Med* 1985; 313: 474-479.
28. Sedal L, Korman MG, Williams PO, et al. Overdose of TCAs: a report of two deaths and a prospective study of 24 patients. *Med J Aust* 1972; 2: 74-79.
29. Swarrz CM, Sheman A. *The treatment of tricyclic antidepressant overdose with repeated charcoal.* *J Clin Psychopharmacol* 1984; 4: 336-340.
30. Preskorn S, Burke M. Somatic therapy for major depressive disorder: selection of an antidepressant. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 (Suppl 9): 5-18.
31. Bech P. Clinical effects of selective serotonin reuptake inhibitors. In: Dahl S, Graham L, eds. *Clinical pharmacology in psychiatry. From molecular studies to clinical reality.* Berlin: Springer-Verlag, 1989; 81-93.
32. Benfield P, Heel R, Lewis S. Fluoxetine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 1986; 32:481-508.
33. Boyer W, Feighner J. An overview of fluoxetine, a new serotonin-specific antidepressant. *Mt Sinai J Med* 1989; 56 (2): 136-140.
34. Rickels K, Schweizer E. Clinical overview of serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (Suppl 12B):9-12.
35. Stark P, Fuller R, Wong D. The pharmacologic profile of fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1985; 46 (3): 7-13.
36. Fabre L, Scharf M, Turan M. Comparative efficacy and safety of nortriptyline and fluoxetine in the treatment of major depression: a clinical study. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: (Suppl 6): 62-67.
37. Beasley CM, Dornseif BE, Pultz JA, Bosomworth JC, Saylor ME. Fluoxetine versus trazodone: effi-

- cacy and activating-sedating effects. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (7): 294-299.
38. Altamura A, Montgomery S, Wernicke J. The evidence for 20 mg a day of fluoxetine as the optimal in the treatment of depression. *Br J Psychiatry* 1988; 153 (Suppl 3): 109-112.
39. Teicher M, Glod C, Cole J. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 1990; 147(2): 207-210.
40. Wirshing W, Van Putten T, Rosenberg J, et al. Fluoxetine, akathisia and suicidality: is there a causal connection [Letter]? *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 580-581.
41. Mann J, Kapur S. The emergence of suicidal ideation and behavior during antidepressant pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 1027-1033.
42. Fava M, Rosenbaum J. Suicidality and fluoxetine: is there a relationship? *J Clin Psychiatry* 1991; 52(3): 108-111.
43. Robinson D, Kurtz W. Monoamine oxidase inhibiting drugs: pharmacologic and therapeutic issues. In: Meltzer H, ed. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press, 1987.
44. Rabkin J, Quitkin F, Harrison W, Tricamo E, Mc-Grath P. Adverse reactions to monoamine oxidase inhibitors. Part 1. A comparative study. *J Clin Psychopharmacol* 1984; 4 (5): 270-278.
45. Ravaris CL, Robinson DS, Ives JO, Nies A, Bartlett D. Phenelzine and amitriptyline in the treatment of depression. A comparison of present and past studies. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37 (9): 1075-1080.
46. Robinson D, Kayser A, Bennett B, et. al. Maintenance phenelzine treatment of major depression: an interim report. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22 (3): 553-557.
47. Shulman KI, Walker SE, MacKenzie S, Knowles S. Dietary restrictions, tyramine, and the use of monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9: 397-402.
48. Thakore J, Dinan TG, Kelleher M. Alcohol-free beer and the irreversible monoamine oxidase inhibitors. *Int Clin Psychopharmacol* 1992; 7: 59-60.
49. Bresnahan DB, Pandey GN, Janicak PG, et al. MAO inhibition and clinical response in depressed patients treated with phenelzine. *J Clin Psychiatry* 1990; 51(2): 47-50.
50. Sternbach H. The serotonin syndrome. *Am J Psychiatry* 1991; 148:705-713.

51. Stahl SM. Development of new antidepressants J Clin Psychiatry 1997; (in press).
52. Bolden-Watson C, Richelson E. Blockade by newly-developed antidepressants of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes. Life Sci 1993; 52:1023-1029.
53. Muth EA, Moyer JA, Haskins JT, Andree TH, Husbands GEM. Biochemical, neurophysiological, and behavioral effects of Wy-45,233 and other identified metabolites of the antidepressant venlafaxine. Drug Dev Res 1991; 23:191-199.
54. Venlafaxine presentation to the Food and Drug Administration Psychopharmacology Advisory Committee. Washington, DC, April 1993.
55. Grunder G, Wetzel H, Schloer R, Benkert O. Subchronic antidepressant treatment with venlafaxine or imipramine and effects on blood pressure: assessment by automatic 24 hour monitoring [Abstract]. Pharmacopsychiatry 1993; 26: 155.
56. Feighner J. The role of venlafaxine in rational antidepressant therapy. J Clin Psychiatry 1994; 55 (9): 62-68.
57. Preskorn S. Antidepressant drug selection: criteria and options. J Clin Psychiatry 1994; 55(Suppl 9A): 6-22.
58. Fontaine R, Ontiveros A, Elie R, et al. A double-blind comparison of nefazodone, imipramine, and placebo in major depression. J Clin Psychiatry 1994; 55 (6): 234-241.
59. Nefazodone presentation to the Food and Drug Administration Psychopharmacology Advisory Committee. Washington, DC, July 1993.
60. Preskorn S. Pharmacokinetics of antidepressants: why and how they are relevant to treatment. J Clin Psychiatry 1993; 54(Suppl 9): 14-34.
61. Cusack B, Nelson A, Richelson E. Binding of antidepressants to human brain receptors: focus on newer generation compounds. Psychopharmacology 1994; 114: 559-565.
62. Rudorfer M, Potter W. The new generation of antidepressants. In: Extein I, ed. Treatment of tricyclic resistant depression. Washington, DC: APA Press, 1989.
63. Warner M, Peabody C, Whiteford H, Hollister L. Trazodone and priapism. J Clin Psychiatry 1987; 48 (6): 244-245.
64. Brindley G. Pilot experiments on the actions of drugs injected into the human corpus cavernosum penis. Br J Pharmacol 1986; 87:495-500.

65. Goldstein I, et al. Pharmacologic detumescence: the alternative to surgical shunting. *J Urol* 1986; 135(4):308A.
66. Pantaleo-Gandais M, Chalbaud R, Charcon O, Plaza N. Priapism evaluation and treatment. *Urology* 1984; 24: 345-346.
67. Preskorn S, Othmer S. Evaluation of bupropion hydrochloride: the first of a new class of atypical antidepressants. *Pharmacotherapy* 1984; 4:20-34.
68. Davidson J. Seizures and bupropion: a review. *J Clin Psychiatry* 1989; 50: 256-261.
69. Dager S, Heritch A. A case of bupropion-associated delirium. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:307-308.
70. Golden R, James S, Sherer M. Psychosis associated with bupropion treatment. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1459-1462.
71. Liberzon I, Dequardo J, Silk K. Bupropion and delirium. *Am J Psychiatry* 1990; 147:1689-1690.
72. Johnston JA, Lineberry CG, Ascher JA, et al. A 102-center prospective study of seizure in association with bupropion. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (11): 450-456.
73. Preskorn S. Should bupropion dosage be adjusted based upon therapeutic drug monitoring? *Psychopharmacology Bull* 1991; 27(4): 637-643.
74. Perumal A, Smith T, Suckow R, Cooper T. Effect of plasma from patients containing bupropion and its metabolites on the uptake of norepinephrine. *Neuropharmacology* 1986; 25:199-202.
75. Golden RN, De Vane CL, Laizure SC, et al. Bupropion in depression. II. The role of metabolites in clinical outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 145-149.
76. Nelson JC. Safety and tolerability of the serotonergic antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1997; (in press).
77. Bremner JD, Freeman AM, Norum D, Maragakis BP, Walshe TA. Safety of nortazapine in overdose. *J Clin Psychiatry* 1997; (in press).
78. Remeron (nortazapine) package insert.
79. Montgomery S. Safety of nortazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10 (Suppl): 37-45.
80. Holm M, Olesen F. Prescribing of psychotropic drugs in general practice. *Ugeskr Laeger* 1989; 151: 2122-2126.
81. Preskorn SH, Burke M, Harvey A, Carmichael C. Polypharmacy in Psychiatry. Presented at the 36th NCDEU Meeting. May 28-31, 1996; Boca Raton, FL.
82. Coulehan JL, Schulberg HC, Block MR, Janosky JE, Arena VC. Depressive symptomatology and medical comorbidity in a primary care clinic. *Int J Psychiatry Med* 1990; 20: 335-347.

83. Wolf ME, Bukowski ED, Conran J, Sirotovskaya L, Kagan V, Mosnaim AD. Polypharmacy: a problem of the decade of the nineties. American Psychiatric Association, 148th Annual Meeting, Miami, FL, May 20-25, 1995; 222.
84. Preskorn SH. Clinical pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. 1st ed. Caddo, OR Professional Communications, 1996.
85. Harvey AT, Preskorn SH. Cytochrome P450 enzymes: interpretation of their interactions with SSRIs (Part I). *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16 (4): 273-285.
86. Harvey AT, Preskorn SH. Cytochrome P450 enzymes: interpretation of their interactions with selective serotonin reuptake inhibitors (Part II). *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16 (5): 345-355.
87. Nelson DR, Kamataki T, Waxman DJ, et al. The P450 superfamily: update on new sequence, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature. *DNA Cell Biol* 1993; 12(1): 1-51.
88. Nebert DW, Nelson DR, Feyereisen R. Evolution of the Cytochrome P450 genes. *Xenobiotica* 1989; 19 (10): 1149-1160.
89. Gonzalez FJ, Gelboin HV. Human cytochromes P450: evolution and cDNA-directed expression. *Environ Health Perspect* 1992; 98:81-85.
90. Harvey AT, Preskorn SH. Interactions of serotonin reuptake inhibitors with tricyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 783-784.
91. Von Moltke L, Greenblatt D, Schmider J, Har- matz J, Shader R. Metabolism of drugs by cyto-chrome P450 3A isoforms. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29 (Suppl 1): 33-44.
92. Crewe HK, Lennard MS, Tucker GT, Woods FR, Haddock RE. The effect of paroxetine and other specific serotonin re-uptake inhibitors on cy-tochrome P45011D6 activity in human liver mi-crosomes. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32:658P-659P
93. Dufour H, Bouchacourt M, Thermo- z P, et al. Cit-alopram — a highly selective 5-HT reuptake inhibitor — in the treatment of depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1987; 2: 225-237.
94. Lemberger L, Bergstrom R, Wolen R, Farid N, Enas G, Aronoff G. Fluoxetine: clinical pharmacology and physiologic disposition. *J Clin Psychiatry* 1985; 46 (3): 14-19.
95. Ciraulo D, Shader R. Fluoxetine drug-drug inter- actions 1: antidepressants and antipsychotics.

- J Clin Psychopharmacol 1990; 10 (1): 48-50; Part II. J Clin Psychopharmacol 1990; 10 (3): 213-217.**
96. Salama A, Shafey M. A case of severe lithium toxicity induced by combined fluoxetine and lithium carbonate [Letter]. *Am J Psychiatry* 1989; 146 (2): 278.
 97. Feighner J, Boyer W, Tyler D, Neborsky R. Adverse consequences of fluoxetine-MAOI combination therapy. **J Clin Psychiatry 1990; 51(6): 222-225.**
 98. Sternbach H. Danger of MAOI therapy after fluoxetine withdrawal [Letter]. *Lancet* 1988; ii: 850-851.
 99. McCabe B. Dietary tyramine and other pressor amines in MAOI regimens: a review. *J Am Diet Assoc* 1986; 76: 1059-1064.
 100. Folks D. Monoamine oxidase inhibitors: reap-prisal of dietary considerations. **J Clin Psychopharmacol 1979; 40: 33-37.**
 101. Cooper B, Hester T, Maxwell R. Behavioral and biochemical effects of the antidepressant bupropion (Wellbutrin): evidence of selective blockade of dopamine uptake in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 215: 127-134.
 102. Ferris R, Maxwell R, Cooper B, Sorocho F. Neuro-chemical and neuropharmacological investigations into the mechanisms of action and bupropion hydrochloride — a new atypical antidepressant agent. In: Costa E, Racogoni B, eds. *Typical and atypical antidepressants: molecular mechanisms*. New York: Raven Press, 1982.
 103. Taylor D, Carter R, Eison A, et al. Pharmacology and neurochemistry of nefazodone, a novel antidepressant drug. *J Clin Psychiatry* 1995; **56 (Suppl 6): 3-11.**
 104. Eison A, Eison M, Torrente J, et al. Nefazodone: preclinical pharmacology of a new antidepressant. **Psychopharmacol Bull 1990; 26: 311-315.**
 105. Frewer L, Lader M. The effects of nefazodone, imipramine, and placebo, alone and combined with alcohol in normal subjects. **Int Clin Psychopharmacol 1993; 8: 13-20.**
 106. Frazer A. Antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1997; (in press).
 107. Remeron (mirtazapine) package insert.
 108. Ramin SM, Little BB, Gilstrap LC.

Psychotropics in pregnancy. In: Gilstrap LC, Little BB, eds.

- Drugs and pregnancy. New York: Elsevier, 1992: 154-174.
109. Goldberg HL Psychotropic drugs in pregnancy and lactation. *Int J Psychiatry Med* 1994;24 (2): 129-147.
 110. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL Birth outcomes in pregnant women **taking fluoxetine.** *N Eng J Med* 1996; 335 (14): 1010-1015.
 111. Pastuszek A, Schick-Boschetto B, Zuber C, et al. Pregnancy outcome following first trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993; 269 (17): 2246-2248.
 112. Goldstein DJ. Effects of third trimester fluoxetine exposure on the newborn. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15(6): 417-420.
 113. Stanford MS, Paton JH. In utero exposure to fluoxetine HCl increases hematoma frequency at birth. *Pharmacol Biochem Behav* 1993; 45 (4): 959-962.
 114. Di Pasquale E, Monteau R, Hilaire G. Endogenous serotonin modulates the fetal respiratory rhythm.- an in vitro study in the rat. *Brain Res Dev* 1994; 80 (1-2): 222-232.
 115. Romero G, Toscano E, Del Rio J. Effect of prenatal exposure to antidepressants on 5-HT-stim-ulated phosphoinositide hydrolysis and 5-HT₂ receptors in rat brain. *Gen Pharmacol* 1994; 25(5): 851-856.
 116. Cabrera TM, Battaglia G. Delayed decreases in brain 5-hydroxytryptamine 2A/2C receptor density and function in male rat progeny following prenatal fluoxetine. *J Pharmacol Exper Ther* 1994; 269 (2): 637-645.
 117. Yavarone MS, Shuey DE, Tamir H, Sadler TW, Lauder JM. Serotonin and cardiac morphogenesis in the mouse embryo. *Teratology* 1993; 47 (6): 573-584.
 118. Shuey DL, Sadler TW, Lauder JM. Serotonin as a regulator of craniofacial morphogenesis: site specific malformations following exposure to serotonin uptake inhibitors. *Teratology* 1992; 46 (4): 367-378.
 119. Tailor SAN, Shulman KL, Walker SE, Moss J, Gardner D. Hypertensive episode associated with phenelzine and tap beer — a reanalysis of the role of pressor amines in beer. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14 (1): 5-14.

Электросудорожная терапия и другие виды биологической терапии

Электросудорожная терапия

Электросудорожная терапия (ЭСТ) является наиболее эффективным видом лечения тяжелых депрессивных расстройств, при которых чаще всего наблюдаются меланхолические или психотические признаки (или их сочетание). Первоначально ЭСТ использовалась только при лечении острых состояний, но в настоящее время признана целесообразность применения ее при поддерживающей терапии у больных с частыми обострениями, возникающими, несмотря на проводимую адекватную фармакотерапию.

Наиболее безопасной и эффективной формой проведения судорожной терапии является электростимуляция (по сравнению с фармакологическим способом вызова судорог). В 1938 г. Gerletti и Bini впервые испытали этот метод, и вплоть до появления эффективной фармакотерапии ЭСТ оставалась основным способом лечения тяжелых аффективных расстройств и психотических состояний [1]. Однако после успешного введения в практику стандартных психотропных средств (например, антидепрессантов, антипсихотических препаратов, лития и других

стабилизаторов настроения, а также их различных комбинаций) этому виду биологической терапии была отведена второстепенная роль.

Сомнения по поводу этого вида терапии подкреплялись существующими вопросами, касающимися процесса прохождения электрического заряда через головной мозг человека (явление, в некоторых случаях относимое к ряду патологических). В определенных профессиональных кругах высказывались опасения по поводу необратимых расстройств памяти и возможного органического поражения головного мозга, несмотря на отсутствие объективного подтверждения этому [2]. На пике своей популярности ЭСТ использовалась при самых разнообразных состояниях, что в настоящее время признано неадекватным. Соответствующие отчеты, опубликованные в США и Великобритании, указывали на неадекватность инструктивных материалов по применению ЭСТ [3,4]. Отчасти, основываясь на этих соображениях, наиболее воинствующие представители антипсихиатрии пытались ввести запрет или максимально сузить применение этого вида терапии.

Примерами этому могут служить предпринятые в начале 80-х годов в Беркли, Калифорния, и в начале 90-х годов в Техасе попытки законодательно ограничить использование ЭСТ. В противоположность этому в профессиональных кру-

гах по мере накопления информации и опыта применения ЭСТ постепенно формировалось более благоприятное отношение [5,6]. На рис. 8.1 показано место ЭСТ в общем процессе терапии, как это представляется нам.

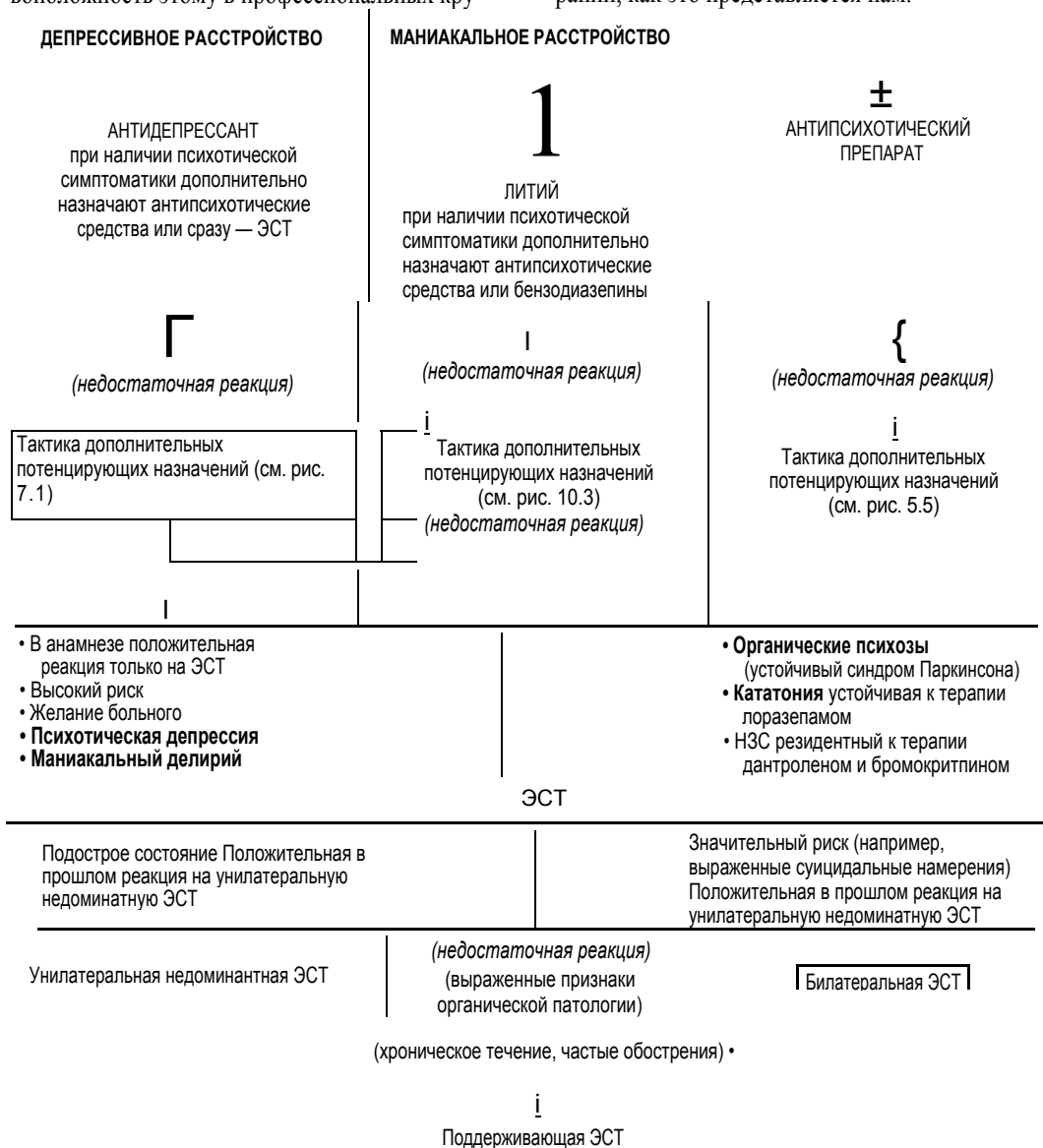


Рис. 8.1. Место электросудорожной терапии в лечении психических расстройств

К одним из показаний относятся положительная реакция на ЭСТ в прошлом и устойчивость к (или непереносимость) стандартной фармакотерапии. Более того, для больных с высоким риском суицидального поведения или утяжеления соматического состояния ЭСТ назначается в порядке неотложной помощи. И в заключение, для больных, предпочитающих этот эффективный, быстро действующий, относительно кратковременный способ лечения, ЭСТ может быть средством первого выбора. Например, в одном из недавних сообщений указывается, что ЭСТ по сравнению с фармакотерапией в значительно большей степени сокращает сроки стационарного лечения и уменьшает расходы на лечение больных с депрессивными расстройствами [7].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

ЭСТ вызывает улучшение:

- Эмоционального состояния.
- Сна.
- Аппетита, с сопутствующей прибавкой в весе.
- Полового влечения.
- Общей социальной активности больного.

Биологический механизм действия ЭСТ неизвестен, но в большинстве существующих теорий проводится параллель с предполагаемым механизмом действия антидепрессантов (см. также разд. "Механизм действия" гл. 7).

Нейротрансмиттерные теории

Аминная теория депрессивных расстройств указывает на ведущее значение нарушений в регуляции действия одного или нескольких нейромедиаторов, например, норадреналина или серотонина (5-НТ), которое ведет к появлению характерных психических и вегетативных признаков. У животных электрошок вызывает увеличение синтеза норадреналина, серотонина и дофамина в центральной нервной системе. Это влечет за собой снижение чувствительности постсинаптических норадренергических β_1 -рецепторов и в отличие от трициклических антидепрессантов (ТЦА) и ингибиторов моноаминоксидазы (ИМАО) повышение

чувствительности 5-НТ₂ постсинаптических рецепторов [8-10]. Несовпадение результатов исследований на животных и у людей связано со следующими отличиями:

- Использование в экспериментальных работах тканей головного мозга животных, тогда как у людей берутся для работы периферические ткани, а также различия в действии электрошока у животных и людей.
- Преобладание в ЦНС норадренергических β_1 -рецепторов, а в периферических тканях — норадренергических β_2 -рецепторов.
- Данные о функциональной активности рецепторов у здоровых молодых особей животных отличаются и зачастую не могут быть положены в основу объяснения активности рецепторов после проведения терапии у людей, здоровых или страдающих депрессивными расстройствами.

Дальнейшая детальная разработка этих теорий акцентирует внимание на модулирующем взаимодействии нескольких нейромедиаторных систем (например, теория *разрешающего механизма*; теория *холинергически-адренергического равновесия*). Считается возможным также участие других медиаторов (дофамина, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и эндогенных опиатов), действие которых проявляется в формировании вегетативных нарушений, характерных для депрессивных расстройств. Интересно, что на основании данных об эффективности ЭСТ у больных, страдающих болезнью Паркинсона, было высказано предположение о связи депрессии с функциями дофамина и ГАМК (см. разд. "Механизм действия" гл. 7) [11,12].

Нейроэндокринная теория

В другой теории рассматривается действие различных лигандов на соответствующие им рецепторы в диэнцефальной и мезотемпоральной областях головного мозга. Кластеры клеток в гипоталамусе координируют нормальное регулирование вегетативных функций (сон, аппетит, половое влечение), которые обычно нарушаются при депрессии. Кроме того, в лимбической области модулируются различные компоненты психической деятельности и эмоциональ-

ного состояния, нарушение которых происходит при возникновении депрессии.

Fink и Nemeroff высказывают предположение о существовании нейропептида "антиде-прессина", который выделяется при стимуляции диэнцефальной зоны и влияет на функционирование гипоталамической и, возможно, лимбической систем [13]. Периодические судорожные приступы, вызываемые действием ЭСТ, приводят к увеличению уровня содержания ацетилхолина, что в свою очередь может усилить процесс образования этого предполагаемого пептида. В поддержку своей теории они предлагают несколько доказательств. Используя аналогию с ролью инсулина в развитии диабета, они обращают внимание на следующее:

- ЭСТ усиливает образование и выделение *нескольких нейропептидов* (включая инсулин), некоторые из которых, например, тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ), проявляют переходящее антидепрессивное действие.
- Под действием ЭСТ происходит уменьшение выраженности *нарушений регуляции вегетативных* (например, аппетит, сон, половое влечение) и *нейроэндокринных* (например, повышение уровня кортизола) *функций*, которое опосредуется структурами ЦНС и является характерным для состояний выраженной депрессии.
- Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, вызванное действием ЭСТ, облегчает распространение нейропептидов в ЦНС.

Нейрофизиологические теории

После серии судорожных приступов в течение определенного периода времени (обычно 2-3 раза в неделю на протяжении 3-5 недель) наблюдается увеличение мозгового кровотока (прежде всего из-за увеличения его в системе большого круга кровообращения), а также быстрое и продолжительное повышение уровня метаболизма в головном мозге. Типичным изменением после нескольких сеансов ЭСТ является замедление ритма на ЭЭГ, которое ассоциируется с повышением активности ацетилхолина. Такое изменение амплитуды и частоты, похоже, может влиять на таламокортикальные и ди-

энцефальные структуры, которые ответственны за сформировавшиеся психические нарушения в виде психотических или меланхолических симптомов.

ЭЭГ в межприступные периоды характеризуется десинхронизацией в покое, ведущей к высокоамплитудным синхронным паттернам и симметричным всплескам функциональной активности как показателя *судорожных явлений центрального происхождения*. При успешном лечении происходит снижение средней частоты и повышение амплитуды электрофизиологической активности, что является обязательной, хотя и не достаточной характеристикой антидепрессивного действия. После 2-8 недель курса ЭСТ, картина ЭЭГ возвращается к обычному ритму а-волн, сопоставимому с ритмом на исходных электроэнцефалограммах.

Изменения в физиологической *структуре сна* включают сокращение фазы быстрого движения глаз, 4-й стадии сна и увеличение общей продолжительности сна. Авторы изучали действие ЭСТ на структуру сна у пяти депрессивных больных. Улучшение клинического состояния больных совпало с нормализацией всех параметров сна (продолжительность, насыщаемость сном и др.), кроме продолжительности фазы быстрого движения глаз. Интересно, что длительность этой фазы, прежде чем прийти в норму к концу курса ЭСТ, сначала еще больше сокращается [14]. Предварительно можно предположить, что такое неожиданное первоначальное сокращение фазы быстрого движения глаз может являться предиктором окончательных результатов лечения.

Для объяснения эффективности ЭСТ и некоторых противосудорожных препаратов при лечении аффективных расстройств была предложена *"противосудорожная"* гипотеза. Антиконвульсанты (например, карбамазепин и дивалпроэкс) влияют на судорожную активность следующим образом:

- Увеличивают *порог возникновения* приступа.
- Уменьшают общую *продолжительность* приступа.
- Снижают выраженность *метаболической реакции* на судорожный приступ.
- Уменьшают проявления *киндринг-эффекта*.

Интересно, что ЭСТ вызывает те же эффекты (см. разд. "Механизм действия" гл. 10). Таким образом, хотя ЭСТ и вызывает судорожные явления, окончательным результатом лечения является противосудорожное действие. Известно, что электрошок уменьшает явления киндинга в эксперименте на животных моделях [15]. Этот нейроэлектрический феномен, вызываемый стрессовыми факторами, имеет также значение в течении некоторых биполярных расстройств. Поэтому он служит в качестве эвристической, негомологичной модели патогенеза определенных аффективных расстройств [16].

В заключение Small и коллеги предложили концепцию гемисферного равновесия, которая соотносит эффективность ЭСТ с процессом восстановления равновесия между правосторонними и левосторонними функциями головного мозга [17].

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Как уже отмечалось выше, несмотря не то что чаще всего ЭСТ используется как "крайнее средство", существуют ситуации, когда к ней прибегают как к основному виду терапии. В последнем докладе Американской ассоциации психиатров об основных задачах ЭСТ обсуждаются 4 конкретные ситуации:

- Лечение больных с *высоким риском суицидального поведения*.
- Лечение больных с *быстро прогрессирующим ухудшением* соматического или психического состояния (или обоих).
- Лечение больных с *положительной в прошлом терапевтической реакцией на ЭСТ или недостаточной реакцией на фармакотерапию*.
- Лечение больных, которые *предпочитают* этот вид терапии длительному и порой безуспешному подбору медикаментозного лечения [18].

К этому списку мы могли бы добавить депрессивные состояния с бредовой (или психотической) симптоматикой (см. также гл. 6 и 7).

Некоторые специалисты утверждают, что отсутствие у больного реакции на адекватную фармакотерапию является также предиктором плохой реакции на ЭСТ [19, 20]. Другие приводят доводы в пользу преимущества этого метода терапии над антидепрессантами (как в виде монотерапии, так и в комбинации с антипсихотическими препаратами) при лечении больных с психотическими и непсихотическими депрессивными состояниями, резистентными к лекарственной терапии [21-23]. В поддержку этого положения высказались в своем обсуждении **Schatzberg и Rothschild (1992)** [24].

Помимо депрессивных расстройств показаниями для назначения ЭСТ являются:

- *Маниакальные расстройства* (особенно на фоне делириозного нарушения сознания).
- *Шизофренические расстройства* (особенно с "продуктивными" признаками).
- *Двигательное торможение (кататония)*, сопутствующее аффективным расстройствам, шизофрении или органическим аффективным расстройствам (например, при системной красной волчанке) [24a].
- Вторичные аффективные нарушения при *органических процессах*.

Как это ни парадоксально, но ЭСТ одинаково эффективна при острых состояниях как в маниакальной, так и в депрессивной фазах биполярного расстройства, являясь, по сути, единственным бимодальным видом терапии. Так, например, в своем литературном обзоре Mukherjee и др. показали, что применение ЭСТ ассоциируется с выраженным клиническим улучшением или ремиссией в 80% случаев при лечении острых маниакальных состояний [25]. То же вряд ли можно утверждать в отношении лития, дивалпрокса или карбамазепина, которые в лучшем случае обладают относительно слабым антидепрессивным эффектом. Применение лекарственной терапии может спровоцировать переключение с депрессивной на маниакальную фазу, тогда как ЭСТ может контролировать обе фазы заболевания.

При шизофрении ЭСТ, так же как антипсихотические препараты, наиболее эффективна при лечении больных с острыми психотичес-

кими состояниями на раннем этапе становления болезни. Кататония с явлениями негативизма характеризуется обездвиженностью, невозможностью общения и неспособностью выполнять элементарные функции по уходу за собой, что со временем может представлять угрозу для жизни больного. Такое состояние блестяще купируется применением ЭСТ.

Клинический пример: У больного мужчины в возрасте 31 года наблюдались устойчивая психотическая симптоматика, депрессивные эпизоды с явлениями ажитации и сопутствующими попытками самоповреждения. На протяжении последних пяти лет он находился в стационарных условиях (за исключением нескольких месяцев амбулаторного лечения). Назначение хлорпромазина, тиоридазина, локсапина, лития, амитриптилина и диазепама было малоэффективным. До проведения ЭСТ он получал назначения флуфенезина 120 мг/сут и при этом продолжал испытывать императивные слуховые галлюцинации, приказывающие ему нанести самоповреждения, а также бредовые идеи преследования и религиозного содержания. На этом фоне усилились депрессивные переживания и ажитация. В течение этого периода больной пытался разбить себе лицо, расцарапать мошонку и кусал себя за руки. Пероральный прием антипсихотических препаратов был прекращен и больному было назначено 15 сеансов унилатеральной недоминантной ЭСТ, в результате которой исчезло двигательное беспокойство и склонность к самоповреждениям. Затем был возобновлен пероральный прием флуфенезина с последующим переводом на депо форму (4,0 мл каждые 2 недели). Больной был переведен на режим дневного стационара с вовлечением в трудотерапию. Спустя год состояние больного оставалось благополучным, и его не помещали в больницу.

К другим расстройствам, при которых может применяться ЭСТ, относятся:

- *Органические* психические расстройства.
- *Судорожные приступы*, трудно поддающиеся лечению.
- *Болезнь Паркинсона*.
- *Птопитутизм*.

- *Злокачественный нейролептический синдром* (ЗНС).

В частности, была проведена оценка сообщений об использовании ЭСТ в течение или вскоре после эпизода ЗНС. Основной целью было установление возможных летальных осложнений этого метода при лечении ЗНС. Davis и др. (1991) сделали обзор сообщений в мировой периодике и обнаружили сведения о приблизительно 1000 случаях ЗНС у 755 больных [26]. Используя показатель смертности, они сопоставили результаты лечения среди больных, получавших только поддерживающую неспецифическую терапию, специфическую терапию (агонисты дофамина или дантролен) в сочетании с поддерживающей терапией, а также ЭСТ. Уровень смертности составил в этих группах соответственно 21,9,7 и 10,7%. Среди умерших или испытывавших тяжелые побочные явления больных, леченных ЭСТ, большинство продолжало получать нейролептические средства. В результате можно утверждать, что применение ЭСТ было клинически эффективным, что подтверждается одинаковым уровнем смертности в группе больных, получавших ЭСТ, и в группе больных, получавших специфическую лекарственную терапию. Этот уровень был в два раза ниже, чем в группе больных, получавших неспецифическую поддерживающую терапию. Количественный состав группы больных (28 человек), получавших ЭСТ, не позволял говорить о статистической значимости полученных результатов.

В последнем докладе Американской ассоциации психиатров об Основных задачах ЭСТ высказывается концепция относительных противопоказаний и не предлагаются никакие абсолютные противопоказания для применения ЭСТ [18]. В частности, излагается призыв к определенной осторожности в связи с возможным повышением риска летального исхода при следующих состояниях:

- *Обширные супратенториальные повреждения* головного мозга.
- *Недавно перенесенный инфаркт миокарда* (менее чем три месяца назад).
- *Недавние внутримозговые кровоизлияния*.

- *Кровотечение, или неустойчивая аневризма, или пороки развития* артерио-венозной системы.
- *Отслойка сетчатки.*
- *Феохромоцитома.*
- *4-й и 5-й уровни риска* по классификации Американской ассоциации анестезиологов.

При назначении подобным больным ЭСТ всегда необходимо взвешивать все факторы "за" и "против", а также консультироваться с соответствующим специалистом.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Лечение острых состояний

Эффективность ЭСТ выше по сравнению с эффективностью плацебо, имитацией ЭСТ и активной лекарственной терапией. До появления эффективной фармакотерапии проводились обширные сравнительные исследования эффективности лекарственной терапии и ЭСТ при лечении тяжелых депрессивных состояний. Делая обзор соответствующих литературных сообщений, мы проводили количественный анализ данных отдельных исследований (в основном I и II класса методик) эффективности ЭСТ по сравнению со всеми другими видами лечения выраженных депрессивных расстройств [27]. ЭСТ сравнивалась с имитацией ЭСТ, плацебо, стандартными трициклическими антидепрессантами и ингибиторами моноаминоксидазы (табл. 8.1 [28-33], 8.2 [34-37], 8.3 [31, 35-40] и 8.4 [30, 34-37]). Мы также сравнили относительную эффективность билатеральной и унилатеральной недоминантной формы проведения ЭСТ (табл. 8.5 [22, 41-52]). Был проведен мета-анализ всех работ, которые соответствовали нашим априорным критериям включения (табл. 8.6-8.11). **Общая эффективность ЭСТ составила 78%, что в значительной степени превосходит таковую при применении трициклических антидепрессантов, чья общая эффективность составила 64%, а также выше эффективности плацебо, имитации ЭСТ и ингибиторов моноаминоксидазы, которая располагалась в диапазоне от 28% до 38%. Это различие становилось особенно**

впечатляющим, если принять во внимание тот факт, что большинство больных, леченных с помощью ЭСТ, до этого проявили неудовлетворительную реакцию на медикаментозную терапию, что и служило основанием для назначения ЭСТ. Однако адекватность проводимой им фармакотерапии можно поставить под сомнение. Наш анализ не обнаружил значительного различия между эффективностью билатеральной и унилатеральной недоминантной ЭСТ (т.е. только 7% общей разницы).

Поддерживающая терапия

Так же, как у больных, леченных медикаментозно, после купирования острого состояния больным, леченным ЭСТ, требуется назначение поддерживающей терапии. Однако вопрос о поддерживающей терапии с помощью ЭСТ является более сложным, поскольку большинству больных ЭСТ назначалось в связи с наличием у них терапевтической резистентности или непереносимости лекарственных средств. Возможные схемы лечения для этой группы больных включают:

- Применение тех *антидепрессантов*, на которые в прошлом у больного была частичная терапевтическая реакция.
- Назначение *лития* или комбинации лития и антидепрессанта больным как с униполярным, так и с биполярным расстройством.
- Совместное назначение *антидепрессанта и антипсихотического средства*.
- Самостоятельное назначение *антипсихотического препарата* (в частности, клозапина или другого нового атипичного антипсихотического препарата).
- *Противосудорожные средства*, типа дивалпрокса или карбамазепина, отдельно или вместе с другими стабилизаторами настроения
- *Поддерживающее лечение ЭСТ.*

Открытые клинические исследования указывают на возможную целесообразность использования ЭСТ в качестве поддерживающей терапии (количество данных систематических контролируемых испытаний недостаточно). Такая методика основывается на постепенном изменении режима сеансов ЭСТ. Частоту сеан-

Таблица S.I.
Сопоставление терапевтической эффективности истинной ЭСТ и имитации ЭСТ

Исследование	Диагноз и характеристика больных	Методика эксперимента	Результаты**
1	2	3	4
Ulett G и др.(1956)	84 стационарных больных Биполярная депрессия Инволюционная депрессия Невротическая депрессия Шизоаффективное расстройство Другие подтипы Шизофрения	Рандомизированное распределение 4 группы: Активное лечение ЭСТ [21] Фотостимуляция судорожных явлений [21] Контроль Субсудорожная [21] В/в анестезия [21] Общая оценка состояния на 4–5 неделе	ЭСТ > имитация ЭСТ „+“ — улучшение, выраженное улучшение, выздоровление „-“ — незначительное улучшение, без изменений, ухудшение
Brill Nm др. (1959)	27 стационарных больных Депрессивное состояние: биполярное, инволюционное, психотическое, реактивное, шизоаффективное; возраст 18–68 лет	Двойное слепое исследование с рандомизированным распределением больных Группа истинной ЭСТ: 1. Монотерапии ЭСТ [7] 2. ЭСТ и мышечные релаксанты [8] 3. ЭСТ и анестезия [3] Группа симуляции ЭСТ: 1. Отдельно анестезия [5] 2. Нитрооксид самостоятельно Шкала оценки Logt Обобщение данных для гр. 1–3 и 4–5.	ЭСТ > имитация ЭСТ „+“ — улучшение, выздоровление „-“ — без изменений
Harris J и Robin A (1960)	12 стационарных больных с депрессивными реакциями	Двойное слепое исследование с рандомизированным распределением больных Три группы: 1. ЭСТ и плацебо [4] 2. Гексобарбитон плюс фенелзин [4] 3. Гексобарбитон плюс плацебо [4] Оценка общего улучшения 1 — без изменений 2 — незначительное улучшение 3 — умеренное улучшение 4 — значительное улучшение	ЭСТ > гексобарбитон плюс плацебо (после 2 недель) „+“ — улучшение, выраженное улучшение, „-“ — незначительное улучшение, без изменений

1	2	3	4
Fahy P и др. (1963)	50 стационарных больных с эндогенной и инволюционной депрессией, возраст 20–60 лет	Метод слепого наблюдения, оценка двумя независимыми экспертами с рандомизированным распределением больных Три группы: 1. ЭСТ [17] 2. Имипрамин 100 мг [16] 3. Тиопентон [17] Оценка проводится спустя 3 недели	ЭСТ > имитация ЭСТ „+“ — улучшение, выздоровление „-“ — без изменений
Lambourn J и Gill D (1978)	32 больных с депрессивными психотическими расстройствами	Двойное слепое исследование с рандомизированным распределением больных Две группы: УНД ЭСТ* [16] УНД симуляция ЭСТ [16] 6 сеансов в каждой группе Оценка по шкале Гамильтона	ЭСТ > имитация ЭСТ „+“ — 5 + по шкале Гамильтона „-“ — меньше, чем 5 плюсов
West E (1981)	22 больных с первичным депрессивным расстройством	Двойное слепое исследование с рандомизированным распределением больных БЛ* ЭСТ Два раза в неделю Двойной пик 6 сеансов для каждого больного Переключение в др. группу при отсутствии улучшения после 6 сеансов	10 из 11 больных из группы имитации ЭСТ были переключены на истинной ЭСТ никто из группы истинной ЭСТ не был переключен „+“ — без переключения „-“ — с переключением

* БЛ — билатеральное ЭСТ; УНД — униполярное ЭСТ.

** „+“ — больные, проявившие реакцию, „-“ — не проявившие реакцию (см. также табл. 8.6–8.10).

Таблица 8.2.

Исследование	Диагноз и характеристика больных	Методика эксперимента	Результаты**
Kiloh и др. (1960)	81 стационарный больной с эндогенной или инволюционной депрессиями	Метод слепого наблюдения и оценки для ЭСТ > плацебо больных, принимающих плацебо или активные лекарства, не слепой для оценки — ЭСТ Три группы с обязательной ротацией: ЭСТ [27] Ипрониазид [26] Плацебо [28] Оценка общего состояния спустя 3–6 недель лечения или 10 дней после последнего ЭСТ	„+“ — выраженное улучшение, отсутствие симптоматики „-“ — незначительное улучшение, без изменений или ухудшение
Greenblat M и др. (1962, 1964)	351 стационарный больной Биполярная Инволюционная Психотическая Шизоаффективная Невротическая депрессии	Двойное слепое исследование с рандомизированным распределением больных 6 групп: ЭСТ [70] Имипрамин [78] Дезипрамин [21] Фенелзин [48] Изокарбосид [68] Плацебо [67] Оценка по шкале: значительное улучшение, умеренное улучшение, без улучшения	ЭСТ > плацебо „+“ — выраженное улучшение, отсутствие симптоматики „-“ — незначительное улучшение, без изменений
Sheppherd M (1965)	217 стационарных больных с первичной депрессией в возрасте от 40–69 лет, при отсутствии реакции переключаются на др. назначения	Для медикаментозной терапии двойной слепой метод, не слепой метод для ЭСТ Рандомизированное распределение (больные с ухудшением состояния исключаются из исследования) 4 группы: ЭСТ [58] (4–8 сеансов) Имипрамин [58] Фенелзин [50] Плацебо [51] Оценка по 15 симптомам, оценка общего состояния спустя 4 недели	ЭСТ > плацебо „+“ — хорошая или выраженная терапевтическая реакция „-“ — неудовлетворительная реакция или ухудшение состояния

Сопоставление терапевтической эффективности истинной ЭСТ и плацебо

Таблица 8.3.

Сопоставление терапевтической эффективности истинной ЭСТ и трициклических антидепрессантов

Исследование	Диагноз и характеристика больных	Методика эксперимента	Результаты**
1	2	3	4
Bruse E и др. (1960)	48 стационарных больных, последовательно отобранных с диагнозом депрессия	Оценка по не слепому методу с рандомизированным распределением больных Две группы: ЭСТ [22] Имипрамин 225 мг [26]	ЭСТ > имипрамина „+“ — хорошая терапевтическая реакция „-“ — неудовлетворительная реакция
Robin A и Harris J (1962)	31 больной депрессией, выбранные врачом для назначения ЭСТ	Двойное слепое исследование с рандомизированным распределением больных Две группы: ЭСТ [15] (2 раза в неделю) плюс таблетки плацебо Анестетик (2 раза в неделю) плюс имипрамин [16] Оценка слепым методом по шкале Гамильтона (HDRS)	ЭСТ > имипрамина „+“ — выраженное или умеренное улучшение „-“ — незначительное улучшение, без изменений
Greenblatt M и др. (1962)	351 стационарный больной Биполярная Инволюционная Психотическая Шизоаффективная Невротическая депрессия	Двойное слепое исследование с рандомизированным распределением больных Шесть групп: ЭСТ [70] Имипрамин [78] Дезипрамин [21] Фенелзин [48] Изокарбосид [68] Плацебо [67] Оценка по шкале: значительное улучшение, умеренное улучшение, без улучшения	ЭСТ сопоставимо с имипрамином ЭСТ > дезипрамина „+“ — выраженное улучшение, отсутствие симптоматики „-“ — незначительное улучшение, без изменений
Fahy P и др. (1963)	50 стационарных больных с эндогенной и инволюционной депрессией, возраст 20–60 лет	Двойное слепое исследование с рандомизированным распределением больных Три группы: ЭСТ [17] Имипрамин 100 мг [16] Тиопентон [17] Оценка проводилась на 3-й неделе	ЭСТ сопоставимо с имипрамином „+“ — улучшение, выздоровление „-“ — без изменений

1	2	3	4
Wilson I (1963)	36 стационарных больных с биполярной, инволюционной и реактивной депрессией	Рандомизированное распределение, больные получают назначения по слепому методу, оценку также осуществляют по слепому методу Четыре группы: ЭСТ + плацебо 6 сеансов, 1-я фаза [6] и 2-я фаза [4] ЭСТ + имипрамин [4] Имипрамин 1-я фаза 175 мг + анестезия [6] 2-я фаза 240мг без анестезии [10] Анестезия плюс плацебо [6] Две шкалы: MMPI, шкала депрессии; шкала Гамильтона (HDRS)	Фаза 1-я ЭСТ незначительно лучше, чем имипрамин Фаза 2-я ЭСТ равное имипрамину „+“ — уменьшения по шкалам оценки „-“ — увеличение или отсутствие изменений по шкалам оценки
Shepard M (1965)	217 стационарных больных с первичной депрессией в возрасте от 40–69 лет, при отсутствии реакции переключаются на др. назначения	Для медикаментозной терапии двойной слепой метод, не слепой метод для ЭСТ Рандомизированное распределение (больные с ухудшением состояния исключаются из исследования) 4 группы: ЭСТ [58] (4–8 сеансов) Имипрамин [58] Фенелзин [50] Плацебо [51] Оценка по 15 симптомам, оценка общего состояния спустя 4 недели	ЭСТ и имипрамин сопоставимы (имипрамин эффективнее у мужчин. ЭСТ — у женщин) „+“ — хорошая или выраженная терапевтическая реакция „-“ — неудовлетворительная реакция или ухудшение состояния

Таблица 8.4.

Сопоставление терапевтической эффективности истинной ЭСТ и ингибиторов ИМАО

Исследование	Диагноз и характеристика больных	Методика эксперимента	Результаты
Harris J и Robin A (1960)	12 стационарных больных с депрессивными реакциями	Двойное слепое исследование с рандомизированным распределением больных Три группы: 1. ЭСТ и плацебо [4] 2. Гексобарбитон плюс фенелзин [4] 3. Гексобарбитон плюс плацебо [4] Оценка общего улучшения: 1 — без изменений 2 — незначительное улучшение 3 — умеренное улучшение 4 — значительное улучшение	ЭСТ > Гексобарбитон плюс фенелзин (после 2 нед.) „+“ — улучшение, выраженное улучшение, „-“ — незначительное улучшение, без изменений
Kiloh и др. (1960)	81 стационарный больной с эндогенной или инволюционной депрессиями	Метод слепого наблюдения и оценки для больных, принимающих плацебо или активные лекарства, не слепой оценки — ЭСТ Три группы с обязательной ротацией: ЭСТ [27] Ипрониазид [26] Плацебо [28] Оценка общего состояния спустя 3–6 недель лечения или 10 дней после последнего ЭСТ	ЭСТ > ипрониазида „+“ — выраженное улучшение, отсутствие симптоматики „-“ — незначительное улучшение, без изменений или ухудшение
Greenblatt M и др. (1962, 1964)	351 стационарный больной Биполярная Инволюционная Психотическая Шизоаффективная Невротическая депрессии	Двойное слепое исследование с рандомизированным распределением больных 6 групп: ЭСТ [70] Имипрамин [78] Дезипрамин [21] Фенелзин [48] Изокарбосазид [68] Плацебо [67] Оценка по шкале: значительное улучшение, умеренное улучшение, без улучшения	ЭСТ > ИМАО „+“ — выраженное улучшение, отсутствие симптоматики „-“ — незначительное улучшение, без изменений
Shepherd M (1965)	217 стационарных больных с первичной депрессией в возрасте от 40–69 лет	Для медикаментозной терапии двойной слепой метод, не слепой метод для ЭСТ Рандомизированное распределение больных 4 группы: ЭСТ [58] (4–8 сеансов) Имипрамин [58] Фенелзин [50] Плацебо [51] Оценка по 15 симптомам, оценка общего состояния спустя 4 недели	ЭСТ > ИМАО „+“ — хорошая или выраженная терапевтическая реакция неудовлетворительная реакция или ухудшение состояния

Таблица 8.5.
Исследования, изучающие сравнительную терапевтическую эффективность ЭСТ
при различном расположении электродов

Исследование	Диагноз и характеристика больных	Методика эксперимента	Результаты**
1	2	3	4
Cannicott S (1962)	50 больных с достаточно выраженной для назначения ЭСТ депрессией (все женщины)	Двойной слепой метод с рандомизированным распределением больных Две группы: БЛ* [20] в среднем 6,7 сеансов УНД* [30] в среднем 7,0 сеансов Оценка общего улучшения — выздоровление, улучшение и без изменений	Различий нет на основании клинической оценки „+“ — выздоровление или улучшение „-“ — без изменений
Strain J и др. (1968)	96 больных Биполярные депрессии Инволюционные психозы Депрессивные и невротические реакции Возраст 22–82 лет (женщины и мужчины)	Двойной слепой метод с рандомизированным распределением больных Две группы: БЛ [46] в среднем 7,5 сеансов УНД [50] в среднем 8,4 сеанса Оценка по шкале депрессии Клайда	Различий нет на основании оценки по шкалам „+“ — без обострений в течение 1 года „-“ — дополнительное лечение или повторная госпитализация в течение 1 года
Zinkin S и Birtchnell J (1968)	44 больных с депрессивным расстройством	Двойной слепой метод с рандомизированным распределением больных Две группы: БЛ [20] в среднем 8,29 сеансов УНД [24] в среднем 8,02 сеанса Самооценка по шкале депрессии	При УНД качество улучшения слегка выше „+“ — уменьшение показателей по шкалам после ЭСТ „-“ — увеличение показателей по шкалам после ЭСТ
Halliday A и др. (1968)	52 больных с эндогенной депрессией длительностью не более 1 года в возрасте не старше 65 лет (мужчины и женщины)	Двойной слепой метод с рандомизированным распределением больных Три группы: БЛ [18] в среднем 5,5 сеансов УНД [18] в среднем 5,9 сеансов УД* [16] в среднем 6,2 сеансов Оценка по шкале Гамильтона и шкале Гилдрета	УНД = БЛ ЭСТ „+“ — выздоровление или улучшение „-“ — без изменений или ухудшение
Abrams R и DeVito R (1969)	21 больной с биполярной или невротической депрессией, возраст 22–55 лет (женщины и мужчины)	Двойной слепой метод с рандомизированным распределением больных Две группы: БЛ [11] 6 сеансов УНД [10] 6 сеансов Оценка по шкале Гамильтона	Различий нет (клиническое выздоровление в 80% случаев) „+“ — выздоровление „-“ — без изменений
d'Elia G (1970)	59 первично госпитализированных больных с эндогенной депрессией	Двойной слепой метод с рандомизированным распределением больных Две группы: БЛ [29] в среднем 6,2 сеансов УНД [30] в среднем 7,0 сеансов Оценка по шкале Кронхольма	Различий нет спустя один месяц „+“ — выздоровление или значительное улучшение „-“ — без изменений или незначительное улучшение

1	2	3	4
Fleminger JJ и др. (1970)	36 больных, направленных на ЭСТ по поводу депрессивного состояния, больные шизофренией и органическими расстройствами были исключены из исследования	Двойной слепой метод с рандомизированным распределением больных Три группы: БЛ [12] УНД [12] УД [12] Самооценка по шкале депрессии с оценкой различий после 6 сеансов терапии	Все три группы сопоставимы „+“ — +5 или > „-“ — <+5
Sand-Stromgren L (1973)	100 больных с эндогенной депрессией (61 женщина и 39 мужчин)	Двойной слепой метод с рандомизированным распределением больных Две группы: БЛ [48] в среднем 8,7 сеансов УНД [52] в среднем 8,9 сеансов Оценка по шкале тяжести депрессии, десять показателей оценивается от 0 до 3 баллов	Различий нет на основании оценки по шкалам депрессии „+“ — удовлетворительная реакция „-“ — неудовлетворительная реакция
Heshe J и др. (1978)	51 больной с эндогенной депрессией	Двойной слепой метод с рандомизированным распределением больных Две группы: БЛ [24] УНД [27] общая клиническая оценка депрессии: незначительная, умеренная и выраженная	БЛ незначительно лучше, чем УНД спустя 1 неделю, спустя 3 месяца различий нет „+“ — выраженный эффект или ремиссия „-“ — без эффекта или эффект сомнительный
Fraser R и Glass I (1980)	27 больных пожилого возраста с депрессивным расстройством, со средним возрастом 73 года	Рандомизированное распределение больных, клиническое наблюдение по слепой методике Две группы: БЛ [15] УНД [12] 4–11 терапевтических сеансов, необходимость определяется по шкале Гамильтона (HDRS)	УНД=БЛ ЭСТ оценка спустя 3 недели после последнего сеанса „+“ — <12 по шкале Гамильтона (HDRS) „-“ — >12 по шкале Гамильтона (HDRS)
Sakeim H и др. (1987)	52 больных первичным депрессивным расстройством	Двойной слепой метод, рандомизированное распределение Две группы: БЛ [27] Право-унилатеральная [25] (минимум 10 сеансов до того, как больной будет отнесен к категории резистентных)	БЛ>УНД для кратковременной редукции симптоматики „+“ — минимум уменьшение на 60% величины по шкале Гамильтона (HDRS) и сохранение этого значения в течение недели (меньше 16 единиц) „-“ — не соответствует вышеназванным критериям
Janicak J и др. (1989)	33 больных с диагнозом по DSM-III (16 мужчин, 17 женщин): депрессивное расстройство (29) биполярная депрессия (3) сезонная депрессия (1)	Предварительная оценка, затем УНД всем больным, после этого рандомизированное распределение на две группы УНД [20] в среднем 9,1 сеансов БЛ [13] в среднем 9,5 сеансов Оценка по шкале Гамильтона	УНД=БЛ „+“ — >50% уменьшение величины по шкале Гамильтона „-“ — <50% уменьшение величины по шкале Гамильтона

*БЛ — билатеральная ЭСТ; **УНД — унилатеральная недоминантная ЭСТ; УД — унилатеральная доминантная ЭСТ

Таблица 8.6.

Сопоставление терапевтической эффективности истинной ЭСТ и имитации ЭСТ

Исследование	Истинная ЭСТ ^{+,*}	Истинная ЭСТ ^{-,*}	Имитация ЭСТ ^{+,*}	Имитация ЭСТ ^{-,*}	Среднее квадратическое	Значение <i>p</i>
Ulett G и др. (1956)	28	14	15	27	6,86	0,01
Brill N и др. (1959)	12	6	2	7	3,13	0,08
Harris J и Fahv P и др. (1963)	2	2	0	4	0,67	0,41
Lambourn	12	5	8	9	1,09	0,30
WestE (1981)	8	8	8	8	0,13	0,72
	11	0	1	10	14,85	0,0001

Среднее квадратическое отклонение по методу комбинационной статистики = 22
 Обобщенное значение *p* = 4×10^{-6}
 Оцениваемая разница между истинным ЭСТ и имитацией ЭСТ = 33%

^{+,} представляет больных с терапевтической реакцией; ^{-,*} — без реакции

Адаптировано по: Janicak PG, Daw's JM, Gibbons RD, et al. Efficacy of ECT: a meta-analysis. Am J Psychiatry 1985; 142(3): 297-302.

Таблица 8.7.

Сопоставление терапевтической эффективности ЭСТ и плацебо*

Исследование	^{+,*} ЭСТ	^{-,*} ЭСТ	^{+,*} плацебо	^{-,*} плацебо	Среднее квадратическое отклонение	Значение <i>p</i>
Kiloh L и др. (1960)	24	3	3	25	30,56	<0,001
Greenblatt M и др. (1965)	65	5	43	24	15,19	<0,001
Shepherd M	49	14	23	37	18,10	<0,001

Среднее квадратическое отклонение по методу комбинационной статистики = 62
 Обобщенное значение *p* = 4×10^{-15}
 Оцениваемая разница между ЭСТ и плацебо = 33%

*Адаптировано по: Janicak PG, Daw's JM, Gibbons RD, et al. Efficacy of ECT: a meta-analysis. Am J Psychiatry 1985; 142(3): 297-302.

Таблица 8.8

Сопоставление терапевтической эффективности ЭСТ и трициклических антидепрессантов*

Исследование	^{+,*} ЭСТ	^{-,*} ЭСТ	^{+,*} ТЦА	Среднее ^{-,*} ТЦА квадратическое отклонение	Значение <i>p</i>
Bruce E и др. (1960)	21	1	16	10	5,96
Robin A и Greenblatt	12	3	3	12	8,53
Fahv P и др. (1963)	65	5	71	28	10,36
Wilson I и др. (1965)	12	5	10	6	0,015
Shepherd M	10	0	10	0	0,0002
	49	14	42	19	0,84

Среднее квадратическое отклонение по методу комбинационной статистики = 22
 Обобщенное значение *p* = 3×10^{-6}
 Оцениваемая разница между истинным ЭСТ и ТЦА = 19%

*Адаптировано по: Janicak PG, Daw's JM, Gibbons RD, et al. Efficacy of ECT: a meta-analysis. Am J Psychiatry 1985; 142(3): 297-302.

Таблица 8.9

Сопоставление терапевтической эффективности ЭСТ и ингибиторов МАО*

Исследование	„+“ ЭСТ	„-“ ЭСТ	„+“ ИМАО	„-“ ИМАО	Среднее квадратическое отклонение	Значение p
Harris J и KNovl и др. (1960)	2	2	0	4	0,67	0,41
Greenblatt M и Shepherd M (1965)	24	3	14	12	6,38	0,01
	65	5	30	42	39,7	<0,001
	49	14	19	41	24,6	<0,001
Среднее квадратическое отклонение по методу комбинационной статистики = 75						
Обобщенное значение p					= 5×10^{-18}	
Оцениваемая разница между					истинным ЭСТ и ИМАО	

46%

*Адаптировано по: Janicak PG, Daw's JM, Gibbons RD, et al. Efficacy of ECT: a meta-analysis. Am J Psychiatry 1985; 142(3): 297-302.

Таблица 8.10.

Сопоставление эффективности билатеральной ЭСТ (БЛ) и унилатеральной недоминантной ЭСТ (УНД)

Исследование	„+“ БЛ	„-“ БЛ	„+“ УНД	Индивидуальное среднее квадратическое отклонение	Индивидуальное значение p
Cannicott S	2	27	3	0,231	0,75
Strain J и др. (1968)	17	33	17	0,008	0,90
Halliday A и др. (1968)	1	13	5	1,800	0,25
Zinkin S и Abrams R	7	18	6	0,154	0,75
d'Elia G (1970)	2	8	2	0,203	0,75
Fleminger J и др.	8	23	7	0,006	0,90
Sand-Flaminger J и др.	2	7	5	1,810	0,35
Fraser R и Glass I	11	39	13	0,000	0,95
Janicak P и др. (1989)	1	10	2	0,042	0,90
Heshe J и др. (1978)	2	15	5	0,50	0,82
Sackein H и др.	0	20	7	5,189	0,025
Итого	8	7	18	7,704	0,006
Итого	222	61	220	90	
Квадратическое отклонение по методу комбинационной статистики:					
Mantel-Haenszel				= 4,87	
Woolf-Haldens				= 2,88	
Значение p					
Mantel-Haenszel				= 0,03	
Woolf-Haldens = статистически незначительно					
Оцениваемое различие между БЛ и УНД				= 7%	

Таблица 8.11.

Статистический обзор исследований сравнивающих БЛ ЭСТ и УНД ЭСТ

Число работ	Число больных	Среднее квадратическое от- Значение <i>p</i> клонение по Mantel- Haenszel	Мantel	Среднее квадратическое от- Значение <i>p</i> клонение по Woolf- Haldens	Woolf	Оцениваемое различие БЛ ЭСТ>УНД ЭСТ
Работы, в которых различие не обнаружено 10 Работы, в которых БЛ ЭСТ>УНД ЭСТ 2	490 103	0,31 14, 2	СН* 0, 0002	0,25 11,7	СН 0, 0006	2% 32%
Общие результаты 1 2	593	4,87	0,03	2,88	СН	7%

* СН — статистически незначимо.

сов уменьшают, начиная с двух сеансов в неделю, до такой частоты, которая соответствует поддержанию достигнутого в результате терапии состояния больного. При этом часто возникают проблемы с готовностью больного придерживаться терапевтического режима при переводе на амбулаторное лечение, однако последние публикации свидетельствуют об эффективности и безопасности такого метода лечения у больных с продолжительными и часто обостряющимися депрессивными состояниями [53,54]. Некоторые сомнения могут возникнуть в связи с сообщением о том, что больные с недостаточной реакцией на предшествующее медикаментозное лечение также плохо реагируют на ЭСТ и последующую поддерживающую лекарственную терапию [55, 5 5 а].

Применение электросудорожной терапии

Определенные усовершенствования электросудорожной терапии повысили ее эффективность и снизили вероятность некоторых наиболее серьезных побочных явлений. К этим усовершенствованиям ОТНОСЯТСЯ:

- Усовершенствование в методике *анестезии*.
- Избирательное *наложение электродов* (например, унилатеральное недоминантное расположение электродов вместо билатерального).
- Изменение характера электростимуляции с синусоидального на *короткоимпульсный ток*.
- Лучшее понимание значения электрического стимула *самого по себе*.
- Усовершенствование способа оценки *адекватности вызванной судорожной активности*.

Подготовка к ЭСТ

Стандартные процедуры, предшествующие ЭСТ, включают:

- Всестороннее обследование *соматического и неврологического состояния* больного.
- Стандартные *гематологические* лабораторные исследования (например, общий анализ крови) и *биохимическое* исследование крови.
- Оценку состояния сердечно-сосудистой системы и *электрокардиограмму*.

- Стандартную *оценку познавательных функций* больного.

При необходимости назначают *рентгенографию (фронтальную и боковую проекции) грудной клетки и позвоночника* для исключения возможных проблем со стороны опорно-двигательного аппарата. В этом случае рентгенография должна быть сделана повторно после проведения ЭСТ для того, чтобы зафиксировать возможные изменения.

Перед назначением ЭСТ следует получить *информированное согласие* больного. Достаточно часто выраженность болезненного состояния достигает такой степени, когда у больного нарушается способность осознано подходить к решению проблем (эта же степень тяжести является показанием для назначения ЭСТ). В тех случаях, когда больной не способен дать информированное согласие, необходимо, чтобы врач и члены семьи больного обратились в суд за получением частичного права принять решение за больного (см. также разд. "Информированное согласие" гл. 2).

Анестезия

Методы анестезии, уменьшающие выраженность побочных явлений, включают: использование *миорелаксантов* и в последнее время нейростимуляторов (для оценки адекватности мышечной релаксации); введение в практику *короткоживущих барбитуратов сверхбыстрого действия*, использование *атропиноподобных* веществ для предотвращения возможной сердечно-сосудистой реакции на комбинацию судорожного приступа с анестезирующими средствами. Кроме того, минимизировать кардиологические осложнения и возможные расстройства памяти позволяет 100%-я оксигенация принудительного типа. Чаще всего для анестезии используют *метогекситал* (в наиболее низкой дозировке, при которой у больного нарушается возможность отвечать на обращение — обычно 0,67 мг/кг). Также оптимальным, хотя и дорогим, средством может быть *этолидат* (0,15-0,30 мг/кг), который одновременно повышает терапевтическую эффективность ЭСТ. У некоторых больных для получения адекватного судорожного приступа пользуются кетамин.

Расположение электродов

При сравнении унилатерального недоминантного и билатерального способов ЭСТ авторы не обнаружили существенной разницы в их общей терапевтической эффективности и скорости возникновения реакции (показатель, определяемый числом сеансов ЭСТ) [22,52]. Эти данные соответствуют рекомендациям Американской ассоциации психиатров, в которых выбор метода ЭСТ предоставляется врачу [18]. Авторы рекомендуют начинать терапию с использования билатеральной ЭСТ при быстро прогрессирующем клиническом состоянии или при указании на недостаточную реакцию в прошлом у больного на унилатеральную недоминантную ЭСТ. В менее острых случаях использование унилатеральной недоминантной ЭСТ является столь же эффективным и в меньшей степени может вызвать краткосрочные нарушения памяти у больного. При этом в случае недостаточной терапевтической реакции всегда сохраняется возможность переключения на билатеральную ЭСТ.

Для уменьшения наблюдаемых при стандартном билатеральном наложении электродов функциональных расстройств памяти можно использовать асимметричное левифронтально-правифронтальное височное билатеральное расположение, при котором, по некоторым данным, реже возникает это побочное явление [56].

С учетом достаточно высокой вероятности положительной терапевтической реакции и, с другой стороны, возможного нежелательного взаимодействия с сопутствующими психотропными назначениями, мы рекомендуем прерывать медикаментозное лечение на время проведения ЭСТ. Назначение психотропных препаратов при необходимости может быть возобновлено после окончания ЭСТ. Исключение может составить использование низких дозировок высокопотенцированных нейролептиков (галоперидол 2-5 мг/сут) при определенных психотических состояниях или при наличии вызванного предшествующей терапией острого органического синдрома [57]. В нескольких сообщениях указывается, что дополнительное назначение клозапина или других новых атипичных нейролептиков может повысить эффек-

тивность лечения у некоторых больных, устойчивых к терапии [58-62]. В этом случае клозапин, рисперидон или другие новые антипсихотические препараты в связи с их свойством блокировать обратный захват серотонина могут оказывать действие, аналогичное действию антидепрессантов или стабилизаторов настроения.

Острое маниакальное состояние

Далее необходимо обсудить преимущество билатеральной ЭСТ по сравнению с унилатеральной недоминантной ЭСТ при лечении острых маниакальных состояний. Milstein и др. (1987) в своем сообщении относительно первичных результатов проводимого ими сравнительного исследования эффективности ЭСТ и лития при лечении острых маниакальных состояний отметили отсутствие реакции у больных при назначении унилатеральной недоминантной ЭСТ [63]. Окончательные результаты исследования показали значительное преимущество билатеральной ЭСТ по сравнению с литием при лечении подобных больных в течение 8 недель (см. разд. "Альтернативные схемы лечения.- Электросудорожная терапия" гл. 10) [64]. Однако подобная рекомендация (предпочтительное использование билатеральной ЭСТ при лечении острого маниакального состояния) принимается не всеми специалистами. Например, Mukherjee и др. (1988) не обнаружили никакого различия в эффективности этих двух методов [65]. Поскольку при лечении подобных больных часто требуется неотложное проведение лечебных мероприятий, то первоначальное использование билатеральной ЭСТ может повысить вероятность быстрого купирования маниакального расстройства.

Электрический стимул

Последние достижения в области изучения различных составляющих электрического стимула привели к тому, что в настоящее время в ЭСТ используется *короткоимпульсный постоянный ток малой мощности*, тогда как раньше, напротив, применялись стимулы *большой мощности синусоидального типа при константном напряжении*. Таким образом, в новых устройствах для вызова большого судорожного припадка ис-

пользуется в три раза меньший по мощности разряд, что ведет к уменьшению *плотности тока*, одного из основных факторов, которые связывают с нарушениями познавательных функций. Существует отличие в эффективности стимула, который только минимально превышает судорожный порог, и стимула, который значительно превышает этот порог, особенно при лечении больных с помощью правостороннего унилатерального наложения электродов [66]. В первом случае с использованием короткоимпульсных разрядов и унилатерального недоминантного расположения электродов увеличивается риск возникновения судорожной активности ниже оптимального уровня, включая abortивные и пропущенные судорожные приступы. Напротив, при значительном превышении судорожного порога существует вероятность возникновения затянувшегося судорожного приступа. Таким приступом считаются судороги продолжительностью более 180 с. Они обычно купируются назначением 2,5-5 мг в/м диазепамов.

Наилучший результат достигается при использовании устройства с короткоимпульсным постоянным током, достаточным для незначительного превышения судорожного порога, а также унилатерального недоминантного расположения электродов. Обычно используемая при этом мощность тока составляет 5-40 Дж. Для сравнения: при неотложных состояниях в кардиологии используют метод дефибрилляции, при котором мощность тока составляет 200-400 Дж.

У женщин судорожный порог ниже, чем у мужчин. Половые различия в латерализации мозговых функций могут иметь значение при возникновении побочных явлений со стороны познавательной сферы, которые у женщин бывают значительно реже при проведении унилатеральной недоминантной ЭСТ [67].

Судорожная активность

Оптимальная продолжительность судорожного приступа в процессе терапевтического сеанса составляет 25-80 с. В дополнение к электрическому разряду требуемой мощности (умеренное превышение судорожного порога) для достиже-

ния адекватного по эффективности судорожного приступа применяется ряд следующих методик

- Соответствующая *гидратация*.
- *Гипервентиляция*, предшествующая сеансу терапии.
- Отказ от использования сопутствующих ЭСТ назначений *антиконвульсантов*.
- *Снижение дозировки анестезирующего средства* метогекситала (наиболее часто используемого барбитурата) или замена его на такие препараты, как *кетамин* или *этомидат*.
- Потенцирование судорог путем в/в введения *кофеина натрия бензоата (500-2000 мг)* за 5-10 мин перед вызовом приступа [68]; однако некоторые специалисты высказывают опасения, что эта методика может привести к повреждениям нейронов [68a].

Соответствующий мониторинг судорожной активности предполагает использование ЭЭГ и/или методики оценки длительности генерализованных судорог с помощью наложения пневматического манжета аппарата измерения АД на конечность с противоположной наложению ЭСТ электрода стороны.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Осложнения, вызываемые ЭСТ, можно распределить на три основные группы:

- Осложнения со стороны *познавательной сферы*.
- Нарушения со стороны *сердечно-сосудистой системы*.
- *Другие побочные явления*.

Нарушения в познавательной сфере психической деятельности

Кратковременные побочные явления со стороны психических функций более выражены при проведении билатеральной ЭСТ. Они могут стать серьезным препятствием для проведения адекватного курса ЭСТ. Методы, которые позволяют обойти эту проблему, заключаются в следующем:

- *Увеличение промежутков между сеансами терапии*.

- Переключение с билатерального на унилатеральное недоминантное расположение электродов.
- Дополнительное применение незначительных дозировок высокопотенцированных типичных нейролептиков или новых атипичных антипсихотических препаратов (например, галоперидола 1-2 мг/сут; рисперидона 0,5-1 мг/сут).

Нарушения памяти непосредственно после ЭСТ менее выражены при унилатеральном методе, в то же время отдаленные резидуальные побочные явления со стороны психических функций практически не различаются в зависимости от метода наложения электродов при ЭСТ [52]. В настоящее время не существует рекомендаций по достижению большей эффективности и предотвращению осложнения со стороны познавательных функций в зависимости от выбора унилатеральной доминантной или унилатеральной недоминантной ЭСТ либо использования битемпорального или бифронтального наложения электродов при билатеральной ЭСТ. Авторы предпочитают начинать терапию с использования унилатеральной недоминантной ЭСТ (с темпорально-окципитальным расположением электродов) и, если после 3-5 сеансов степень терапевтической реакции недостаточна, возможен переход на билатеральную ЭСТ с битемпоральным наложением электродов [18].

Осложнения в виде нарушений памяти обычно включают *антероградную и ретроградную амнезии*. Оба типа могут проявляться в виде недостаточности функции как доминантного, так и недоминантного полушария (т. е. вербальная и невербальная форма антероградной и ретроградной амнезий). Некоторые больные жалуются на потерю *памяти фактов и событий личной жизни*. Чаще всего трудно дифференцировать причины нарушений памяти — сами судорожные приступы, анестезия или депрессивное состояние. Тяжесть ретроградной амнезии соразмерна отдаленности забываемых событий от времени начала электросудорожной терапии.

Выпадения памяти на события двухлетней и большей давности практически не наблюда-

ется. Восстановление памяти происходит в обратном порядке, и способность воспроизводить события, непосредственно предшествующие ЭСТ, возвращается в последнюю очередь. Память на некоторые события, непосредственно предшествующие ЭСТ, может быть утрачена навсегда (вероятно потому, что эти события не были первоначально сохранены). Последнее может быть также осложнением анестезии.

С другой стороны, познавательные дисфункции могут формироваться как проявления выраженного депрессивного состояния. У таких больных память сфокусирована в основном на события, связанные с болезнью и процессом ее лечения (см. детальный обзор Abrams (1992)) [69]. Таким образом, у многих депрессивных больных отмечается нарушение памяти еще до проведения ЭСТ и наблюдается неожиданное резкое улучшение мнестических функций в процессе терапии. Это явление связано с тем, что расстройства внимания и концентрации при депрессивных состояниях столь значительны, что по своей выраженности могут превосходить органические мнестические расстройства, возникающие как следствие ЭСТ.

Больные, которым проводится билатеральная ЭСТ, жалуются на нарушения памяти чаще, что связано с большей субъективной чувствительностью больных, формирующейся при применении этой методики. Несоответствие жалоб больных выявляемым расстройствам памяти, возможно, также связано с недостаточной чувствительностью существующих шкал оценки отдельных функций памяти. В целом можно утверждать, что возникающие расстройства памяти чаще всего носят преходящий характер и редко влияют на социальное функционирование больных. Следовательно, терапевтические результаты ЭСТ значительно перевешивают возможные осложнения со стороны познавательной сферы психической деятельности.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

К нарушениям со стороны сердечно-сосудистой системы относятся аритмии и в крайних случаях остановка сердца, которые обычно являются следствием сочетанного действия судорож-

ной активности и анестезии. Уровень смертности при проведении ЭСТ составляет 0,01%. Подобный риск в 3-9 раз ниже, чем заболеваемость и смертность при нелеченных (или недостаточно леченных) выраженных депрессивных состояниях или в результате анестезии при родовспоможении. Таким образом, проведение адекватной ЭСТ в значительной степени снижает риск летального исхода.

Во время судорожной активности возможно транзиторное повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений, которые возникают вторично по отношению к стимуляции симпатической нервной системы и повышению уровня концентрации норадреналина в крови. Артериальная гипертензия или повышенная частота сердечных сокращений, предшествующие ЭСТ, являются предикторами изменения этих показателей после судорожного приступа [70]. Стимуляция парасимпатического отдела вегетативной нервной системы вызывает снижение частоты сердечных сокращений вследствие ингибирования активности синусового узла. Стимуляция коры надпочечников ведет к увеличению содержания в крови кортикостероидов и соответствующему повышению АД и частоты сердечных сокращений.

Другие побочные явления

У некоторых больных могут наблюдаться *затянувшиеся судорожные приступы* (свыше 120-180 с). Для прерывания этого приступа требуется проведение оксигенации, управляемого дыхания и в/в введение анестезирующих средств метогекситала (20-40 мг) или диазепама (2,5-10 мг).

В отдельных случаях больные могут жаловаться на *головные, мышечные боли и тошноту*. У многих больных до начала ЭСТ также наблюдается *тревога*. В этой ситуации возможно применение анксиолитических препаратов, но при этом необходимо индивидуально подбирать препарат и его дозировку, а также иметь в виду возможное увеличение порога судорожной активности.

В редких случаях может возникать *продолжительное апноэ* как результат снижения уров-

ня метаболизма сукцинилхолина. Это состояние требует проведения принудительной вентилиции легких до момента возобновления самостоятельного дыхания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При правильном проведении ЭСТ является эффективным способом терапии наиболее тяжелых аффективных и психотических расстройств, которые встречаются в клинической практике. Такая эффективность является еще более впечатляющей, если принять во внимание, что наилучший эффект наблюдается у больных, которые отличались терапевтической устойчивостью в отношении одного или нескольких способов лекарственной терапии. В настоящее время ЭСТ применяется не только для лечения депрессивных состояний, но и как антиманиакальное лечение, и как неотложная терапия при кататонических расстройствах. Она также успешно применяется в лечении других психотических состояний, в том числе и таких органических расстройств, как нейролептический злокачественный синдром и болезнь Паркинсона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bini L. Experimental researches on epileptic attacks induced by electric current. *Am J Psychiatry* 1938; 94 (May Suppl): 172-174.
2. Weiner R. Does electroconvulsive therapy cause brain damage? *Behav Brain Sci* 1984; 7(1): 1-48.
3. Fink M. New technology in convulsive therapy: a challenge in training. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1195-1198.
4. Pippard J, Ellam L. ECT in Great Britain, 1980: a report to the Royal College of Psychiatrists. London: Gaskell, 1981.
5. Janicak PG, Mask J, Trimakas KA, Gibbons R. ECT: an assessment of mental health professionals' knowledge and attitudes. *J Clin Psychiatry* 1985; 46: 262-266.
6. Benbow SM. Medical students and ECT: their knowledge and attitudes. *Convuls Ther* 1990; 6 (1): 32-37.
7. Markowitz J, Brown R, Sweeney J, Mann JJ. Reduced length and cost of hospital stay for major depression in patients treated with ECT. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1025-1029.

8. Pandey GN, Heinz WJ, Brown BD, Davis JM. Elec-troconvulsive shock treatment decreases beta-adrenergic receptor sensitivity in rat brain. *Nature* 1979; 280: 234.
9. Vetulani J, Lebrecht V, Pile A. Enhancement of re-sponsiveness of the central serotonergic system and serotonin-2 receptor density in rat frontal cortex by electroconvulsive treatment. *EurJ Phar-macol* 1981; 76:81.
10. Pandey GN, Pandey SC, Isaac L, Davis JM. Effect of electroconvulsive shock on 5HT₂ and α_1 -adrenoceptors and phosphoinositide signalling system in rat brain [Molecular Pharmacology section]. *EurJ Pharmacol* 1992; 226: 303-310.
11. Dysken M, Evans HM, Ghan CH, Davis JM. Improvements of depression and parkinsonism during ECT: a case study. *Neuropsychobiology* 1976; 2: 81-86.
12. Faber R, Trumble MR. Electroconvulsive therapy in Parkinson's disease and other movement disorders. *Mov Disord* 1991; 6 (4): 293-303.
13. Fink M, Nemeroff C. A neuroendocrine view of ECT. *Convuls Ther* 1989; 5 (3): 296-304.
14. Lahmeyer HW, Janicak PG, Easton M, Davis JM. ECTs effect on sleep in major depression [Abstract]. *APA New Res Abstr* 1988; Nft 69.
15. Post RM, Ballenger JC, Uhde TW, Bunney WE Jr. Efficacy of carbamazepine in manic-depressive illness: implications for underlying mechanisms. In: Post RM, Ballenger JC, eds. *Neurobiology of mood disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984: 777-816.
16. Post RM, Weiss SRB. Endogenous biochemical abnormalities in affective illness: therapeutic versus pathogenic. *Biol Psychiatry* 1992; 32:469-484.
17. Small JG, Milstein V, Miller MS, et al. Clinical, neuropsychological and EEG evidence for mechanisms of action of ECT. *Convuls Ther* 1988; 4: 280-291.
18. APA Task Force on ECT. *The practice of ECT: recommendations for treatment, training and privileging*. Washington, DC: American Psychiatric Association Press, 1990.
19. Prudic J, Sackeim H, Devanand DP. *Medication resistance and clinical response to ECT*. *Psychiatry Res* 1990; 31:287-296.
20. Prudic J, Haskett RF, Mulsant B, et al. Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 985-992.
21. Kantor S, Classman A. Delusional depressions:

- natural history and response to treatment. *Br J Psychiatry* 1977; 131: 351-360.
22. Janicak PG, Easton MS, Comaty JE, Dowd S, Davis JM. Efficacy of ECT in psychotic and nonpsychotic depression. *Convuls Ther* 1989; 5 (4): 314-320.
 23. Pande AC, Grunhaus LJ, Hachett RF, Greden JF. ECT in delusional and non-delusional depressive disorder. *J Affect Disord* 1990; 19: 215-219.
 24. Schatzberg AF, Rothschild AJ. Psychotic (delusional) major depression: should it be included as a distinct syndrome in DSM-IV? *Am J Psychiatry* 1992; 149:733-745.
 - 24a. Fink M. Catatonia contemporary behavioral neurology. In: Trimble M, Cummings J, eds. Oxford: **Butterworth-Heinemann**, 1997; 289-309.
 25. Mukherjee S, Sackheim HA, Schnur DB. Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience. *Am J Psychiatry* 1994; 151:169-176.
 26. Davis JM, Janicak PG, Sakkas P, Gilmore C, Wang Z. ECT in the treatment of NMS. *Convuls Ther* 1991; 7 (2): 111-120.
 27. Janicak PG, Davis JM, Gibbons RD, Ericksen S, Chang S, Gallagher P. Efficacy of ECT: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 297-302.
 28. Ulett GA, Smith K, Gleser GC. Evaluation of convulsive and subconvulsive shock therapies utilizing a control group. *Am J Psychiatry* 1956; 112: 795-802.
 29. Brill NQ, Crumpton E, Eiduson S, Grayson HM, Hellman LI, Richards RA. Relative effectiveness of various components of ECT. *Arch Neurol Psychiatry* 1959; 81:627-635.
 30. Harris JA, Robin AA. A controlled trial of penezine in depressive reactions. *J Ment Sci* 1960; 106:1432-1437.
 31. Fahy P, Imlah N, Harrington J. A controlled comparison of ECT, imipramine and thiopentone sleep in depression. *J Neuropsychiatry* 1963; 4: 310-314.
 32. Lambourn J, Gill D. A controlled comparison of simulated and real ECT. *Br J Psychiatry* 1978; 133:514-519.
 33. West ED. Electric convulsion therapy in depression: a double blind controlled trial. *Br Med J* 1981; 1: 155-157.
 34. Kiloh LG, Child JP, Latner GA. A controlled trial of iproniazid in the treatment of endogenous depression. *J Ment Sci* 1960; 106: 1139-1144.

35. Greenblatt M, Grosser GH, Wechsler H. A comparative study of selected antidepressant medications and EST? *Am J Psychiatry* 1962; 119:144-153.
36. Greenblatt M, Grosser GH, Wechsler H. Differential response of hospitalized depressed patients to somatic therapy. *Am J Psychiatry* 1964; 120: 935-943.
37. Shepherd M. Clinical trial of the treatment of depressive illness. *Br Med J* 1965; 1:881-886.
38. Bruce .EM, Crone N, Fitzpatrick G, et al. A comparative trial of ECT and tofranil. *Am J Psychiatry* 1960; 117: 76.
39. Robin AA, Harris JA. A controlled comparison of imipramine and electroplexy. *J Ment Sci* 1962; 108: 217-219.
40. Wilson IC, Vernon JI, Guin T, Sandifer MG. A controlled study of treatments of depression. *J Neuropsychiatry* 1963; 4: 331-337.
41. Cannicott SM. Unilateral electroconvulsive therapy. *Postgrad Med* 1962; 38:451-459.
42. Strain JJ, Brunschwig L, Duffy JP, Agle P, Rosen-baum AL, Bidder TG. Comparison of therapeutic effects and memory changes with bilateral and unilateral ECT. *Am J Psychiatry* 1968; 125:294-304.
43. Zinkin S, Birtchnell J. Unilateral ECT: its effects on memory and its therapeutic efficacy. *Br J Psychiatry* 1968; 114:973-988.
44. Halliday AM, Davison K, Browne MW, Kruger LC. A comparison of the effects on depression and memory of bilateral ECT and unilateral ECT to the dominant and non-dominant hemispheres. *Br J Psychiatry* 1968; 114:997-1012.
45. Abrams R, DeVito R. Clinical efficacy of unilateral ECT. *Dis Nervous Sys* 1969; 30: 262-263.
46. d'Elia G. Comparison of electroconvulsive therapy with unilateral and bilateral stimulation. II. Therapeutic efficiency in endogenous depression. *Acta Psychiatr Scand* 1970; (Suppl 215): 30-43.
47. Fleminger JJ, Home DJ, Nair NPV, Nott, PN. Differential effects of unilateral and bilateral ECT. *Am J Psychiatry* 1970; 127:430-436.
48. Sand-Stromgren L. Unilateral vs. bilateral ECT. *Acta Psychiatr Scand* 1973; (Suppl 240): 1-65.
49. Heshe J, Roder E, Theilgaard A. Unilateral and bilateral ECT: a psychiatric and psychological study of therapeutic effect and side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1978; (Suppl 275): 4-181.
50. Eraser RM, Glass IB. Unilateral and bilateral ECT in elderly patients. *Acta Psychiatr Scand* 1980; 62:13-31.
51. Sackeim HA, Decina P, Kanzler M, Kerr B, Maletz S. Effects of electrode placement on the efficacy

- of titrated, low-dose ECT. *Am J Psychiatry* 1987; 144:1449-1455.
52. Janicak PG, Sharma RP, Israni TH, Dowd, SM, Alt-man E, Davis JM. Effects of UNO versus BL-ECT on memory and depression: a preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27(3): 353-357.
 53. Clarke TB, Coffey EC, Hoffman GW, Weiner RD. Continuation therapy for depression using outpatient ECT. *Convuls Ther* 1989; 5 (4): 330-337.
 54. Thienhaus OS, Margletta S, Bennett JA. A study of the clinical efficacy of maintenance ECT. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (4): 141-144.
 55. Sackeim H, Prudic J, Devanand DP, Decina P, Kerr B, Malitz S. The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to ECT in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 96-104.
 - 55a. Prudic J, Haskett RE, Mulsant B, et al. Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 985-992.
 56. Swartz CM. Asymmetric bilateral right frontotemporal left frontal stimulus electrode placement. *Neuropsychobiology* 1994; 29:174-178.
 57. Abraham KR, Kulhara P. The efficacy of ECT in the treatment of schizophrenia: a comparative study. *BrJ Psychiatry* 1987; 151:152-155.
 58. Zarate CA, Tohen M, Baldessarini R. Clozapine in severe mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 411-417.
 59. Frankenburg FR, Suppes T, McLean PE. Combined clozapine and electroconvulsive therapy. *Convuls Ther* 1993; 9:176-180.
 60. Farah A, Beale MD, Kellner CH. Risperidone and ECT combination therapy: a case series. *Convuls Ther* 1995; 11 (4): 280-282.
 61. Jacobsen FM. Risperidone in the treatment of affective illness and obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 423-429.
 62. Masiar SJ, Johns CA. ECT following clozapine. *Br J Psychiatry* 1991; 158:135-136.
 63. Milstein V, Small JG, Klapper MH, Small III, Miller MJ, Kellanis J. Uni- versus bilateral ECT in the treatment of mania. *Convuls Ther* 1987; 3 (1): 1-9.
 64. Small JG, Klapper MH, Kellams JJ, et al. ECT compared with lithium in the management of manic states. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 727-732.
 65. Mukherjee S, Sackeim HA, Lee C. Unilateral ECT in the treatment of manic episodes. *Convuls Ther* 1988; 4 (1): 74-80.

66. Sackheim HA, Prudic J, Devenand DP, et al. Effects of stimulus intensity and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of elec-troconvulsive therapy. N Engl J Med 1993; 328: 839-846.
67. Lawson JS. Gender issues in electroconvulsive therapy. Psychiatric Ann 1996; 26 (11): 717-720.
68. Coffey CE, Figiel GS, Weiner RD, Saunders WB. Caffeine augmentation of ECT. Am J Psychiatry 1990; 147: 579-585.
- 68a. Enns M, Peeling J, Sutherland GR. Hippo-cam-pal neurons are damaged by caffeine-augmented electroshock seizures. Biol Psychiatry 1996; 40: 642-647.
69. Abrams R. Electroconvulsive therapy, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1992.
70. Prudic J, Sackeim HA, Decina P, Hopkins N, Ross FR, Malitz S. Acute effects of ECT on cardiovascular functioning: relations to patient and treatment variables. Acta Psychiatr Scand 1987; 75: 344-351.

Экспериментальные способы соматической терапии

Специалистам в области психиатрии так же, как и врачам общесоматической практики, пришлось быть свидетелями энтузиазма, с которым воспринимались всевозможные "новые способы терапии", и того, как впоследствии все они оставались далеко на обочине развития клинической науки. ЭСТ выдержала испытание временем и строгой методологической проверкой, чего нельзя сказать о других способах биологического (соматического) лечения (например, транскраниальной магнитной стимуляции — ТМС) [1]. Тем не менее за последние несколько лет получили признание две перспективные методики — фототерапия ярким светом и депривация сна. Эти методики сегодня остаются еще экспериментальными, однако, мы считаем, что существует достаточно данных для обсуждения их клинического применения.

ФОТОТЕРАПИЯ ЯРКИМ СВЕТОМ

У животных ряд функций связан с сезонным ритмом (например, прибавка в весе, спячка, репродуктивные функции, миграция). У большинства видов животных этот ритм связан с продолжительностью светового дня. Свет играет двойную роль — выработка фоточувствительного циркадного (суточного) ритма и вызывание фотопериодической реакции (например, деятельность гонад). Существуют свидетельства,

что такое действие света связано с подавлением активности мелатонина. Lewy обнаружил, что достаточно яркий свет (1000-2000 лк) может подавлять активность мелатонина у людей. Это дает возможность предполагать, что циркадный и, вероятно, ежегодный ритм у людей регулируются светом так же, как и у других млекопитающих [2]. Эти данные, а также обширные фундаментальные знания о влиянии света на сезонные ритмы у животных, легли в основу экспериментов по изучению возможного антидепрессивного действия яркого света, прежде всего при сезонных аффективных расстройствах (САР).

Механизм действия

Для объяснения терапевтического действия света было предложено три гипотезы:

- Мелатотнивая.
- Смещения фазы циркадного ритма.
- Изменения амплитуды циркадного ритма.

Мелатониновая гипотеза постулирует, что зимняя депрессия вызывается изменениями в ночной секреции мелатонина, действующей как химический сигнал темного времени суток. Таким образом, назначая фототерапию до рассвета и после сумерек, можно продлевать световой период суток и снижать секрецию мелатонина.

Последние свидетельства о том, что атенолол, который подавляет секрецию мелатонина, не оказывает терапевтического действия при САР, говорят не в пользу данной гипотезы [3].

Ведущей является *гипотеза смещения фазы циркадного ритма*. Осеннее сезонное аффективное расстройство предположительно возникает, когда позднее наступление рассвета вызывает задержку обычной фазы циркадного (суточного) ритма (по отношению к периоду сна). Утренний свет ускоряет наступление циркадной фазы, вечерний — задерживает. Теоретически назначение терапии ярким светом рано утром должно положительно влиять на зимнее депрессивное состояние. Это предположение было подтверждено отчасти в ходе эксперимента, хотя назначение светолечения в ранние вечерние часы также оказывало положительное действие [4]. Для объяснения этого феномена Lewy предложил гипотезу дополнительного стимулирования [5].

Гипотеза изменения амплитуды циркадного ритма предполагает, что осеннее САР возникает в связи с уменьшением амплитуды различных ритмов, которая может быть увеличена с помощью светотерапии. Существуют объективные доказательства, что амплитуда некоторых ритмов при депрессивных состояниях, в частности при осеннем САР, очень низкая. Однако эта гипотеза требует дальнейшей экспериментальной проверки.

Интересным также является сообщение Anderson и коллег, которые обнаружили уменьшение содержания норадреналина и его метаболитов в моче у 9 больных, страдающих осенним САР и леченных светотерапией, напоминающее аналогичное снижение при лечении больных антидепрессивными препаратами [6].

Терапевтические факторы

В своих попытках разобраться в основных компонентах лечебного действия фототерапии экспериментаторы изучали следующие факторы:

- Интенсивность.
- Продолжительность.
- Выбор времени.
- Спектральный состав.

- Анатомическое образование, на которое действует это назначение.

В работах по изучению интенсивности было установлено, что лечение ярким светом (например, 2500 лк) превосходит по эффективности тусклый свет (т. е. 300 лк или меньше), а Terman (1988) показал, что свет в 10000 лк был более эффективен, чем стандартный в 2500 лк [7]. Продолжительность действия светотерапии также представляется важным фактором и может быть обратно пропорционально связана с интенсивностью таким образом, что полчаса под действием света в 10000 лк является столь же эффективным лечением как 2 часа при свете в 2500 лк. Выбор времени назначения всегда представлялся важным фактором лечения. Так, утреннее лечение является более эффективным, чем вечернее, особенно у больных с гиперсомнией. Некоторые больные реагируют только на лечение в утренние часы [8]. С другой стороны, некоторые исследователи не обнаружили особого влияния на результаты фототерапии времени ее назначения [4]. Вопрос о спектре является важным в связи с тем, что длительное применение ультрафиолетовых лучей может быть вредным. Результаты предварительных исследований были достаточно противоречивыми. Некоторые исследования показали, что ультрафиолетовая часть спектра не имеет значения для эффективности лечения, в других указывается на ее положительную роль в лечении определенной категории больных. Эта проблема требует дальнейшего изучения, чтобы иметь возможность в будущем избежать нежелательных отдаленных последствий в виде поражения глаз или кожи [9]. И в заключение необходимо указать, что почти все исследователи отмечают несомненное преимущество воздействия фототерапии через глаза, нежели через кожу [10].

Ряд клинических признаков может являться предикторами положительной терапевтической реакции на фототерапию. Terman и др. (1996) показали, что в клиническом состоянии депрессивных больных с положительной реакцией на фототерапию имеется следующая атипичная симптоматика:

- Повышенная сонливость.

- Ухудшение состояния во второй половине дня (противоположное типичной депрессивной суточной цикличности).
- Резкое снижение активности в послеобеденное или вечернее время.
- Пристрастие к пище, богатой углеводами [И].

В целом можно говорить, что преобладание атипичных депрессивных симптомов над классическими является более веским прогностическим показателем положительной реакции на фототерапию, чем тяжесть депрессивного состояния.

Активная терапия

Осенний вариант сезонного аффективного расстройства

Впервые о положительном эффекте фототерапии при осеннем САР написал Магх в 1946 [12]. Rosenthal и коллеги (1988) сделали обзор 25 контролируемых исследований и пришли к заключению, что яркий свет является быстродействующим и эффективным способом лечения осеннего САР (при сравнении с контролем показаны статистически значимые различия) [13]. Использование тусклого света в качестве контрольного технически приемлемо, но некоторые больные, которые осведомлены об этом способе лечения, могут догадаться, что им назначают плацебо.

В литературном обзоре Wehr и Rosenthal (1989) [14] приводят оптимальные условия для фототерапии осеннего САР:

- Диффузный свет видимого спектра, воспринимаемый глазами.
- Интенсивность света 2500 лк, как минимум.
- Первоначальная длительность сеанса терапии, по крайней мере, 2 ч.
- Ежедневные сеансы в течение всего острого периода.
- Предпочтительное проведение сеансов в утреннее время.

Применение стандартных антидепрессантов, таких как имипрамин (в сочетании или без фототерапии), также может оказывать положительное действие при лечении осеннего САР, и*

сопоставимое с эффективностью фототерапии. Основным недостатком их применения является побочное действие. В настоящее время средствами первого выбора при лечении осеннего САР считаются серотонинергические антидепрессанты (SSRI), венлафаксин, нефазо-дон и бупропион в связи с тем, что они обладают меньшим числом побочных свойств [15]. Имеются также сообщения о положительной терапевтической реакции при применении атипичного бензодиазепамина альпразолама и ингибитора моноаминоксидазы транилципро-мина [16,17]. В заключение необходимо отметить положительное синергическое действие совместного назначения антидепрессивных медикаментозных препаратов и фототерапии больным, которые отличались терапевтической устойчивостью или не переносили адекватные дозировки лекарств.

Другие нарушения

Применение с терапевтической целью яркого света больше всего изучалось при осеннем варианте САР [18]. Тем не менее Тегман указывает на возможное успешное применение фототерапии при следующих нарушениях:

- Изменении суточного ритма при смене часового пояса.
- Синдроме позднего засыпания.
- Хронобиологических расстройствах у людей с нетипичным графиком работы [7].

Lewy и Sack (1992) сообщили об успешном применении фототерапии для лечения заболеваний, связанных с изменением суточного ритма [19]. У больных с ускорением суточного ритма фототерапия (2500 лк) должна назначаться за час до сна, а у больных с запаздыванием - сразу после пробуждения. У слепых больных пероральный прием мелатонина (0,5 мг), назначаемый по времени противоположным образом по сравнению с фототерапией, оказывает аналогичный эффект.

Аффективные расстройства

Levitt и коллеги (1991) показали, что потенцирование фармакологического лечения добавлением фототерапии привело к реальному улуч-

шению состояния у семи из десяти больных, которые соответствовали диагностическим критериям рекуррентного непсихотического депрессивного расстройства и отличались терапевтической резистентностью к лекарственной терапии [20].

Deltito и коллеги (1991) в целях проверки гипотезы о возможной положительной реакции на фототерапию больных с биполярным расстройством изучали группу больных (17 человек) с депрессивными состояниями, не относящимися к сезонным аффективным расстройствам [21]. Больным рандомизировано назначалась фототерапия в 400 лк или 2500 лк ежедневно по 2 ч в течение недели. В подтверждение гипотезы, у больных с униполярной депрессией наблюдалось незначительное улучшение клинического состояния, тогда как у больных с биполярным расстройством проявилось резкое улучшение в ответ на фототерапию, причем вне зависимости от интенсивности света. Возможное объяснение этому заключается в том, что у последних больных возникает повышенная чувствительность к дневному свету вообще. Авторы пришли к заключению, что фототерапия может быть безопасным и эффективным способом лечения депрессивных больных с биполярным расстройством. Эти результаты были недавно подтверждены Kripke и коллегами, которые проводили фототерапию (рандомизированное назначение сеансов яркого света в 2500 лк или тусклого света красной части спектра в 400 лк в качестве плацебо) 51 депрессивному больному с униполярной депрессией или биполярным расстройством. После одной недели лечения отмечалось значительное улучшение состояния (по показателям шкал оценки депрессии) в группе больных, получавших лечение ярким светом [22]. В другой группе степень улучшения состояния была не столь значительна [22a].

Применение при поддерживающем и профилактическом лечении

По этому поводу не проводилось никаких исследований профилактического лечения САР.

Заключение

Фототерапия ярким светом может быть относительно безопасным и эффективным альтернативным способом лечения, прежде всего САР [23]. Этот способ также может оказывать дополнительное или синергическое действие при сочетанном его назначении с антидепрессантами при лечении как САР, так и других (несезонных) депрессивных состояний. Единственной проблемой при этом является неудобство при проведении сеанса (ежедневное сидение по несколько часов напротив яркой лампы), хотя в настоящее время существуют портативные устройства и устройства, симулирующие картину рассвета [24, 25]. Сложности в определении степени эффективности этого способа лечения заключаются в следующем:

- В основном этот способ использовался при лечении *амбулаторных больных с незначительной степенью выраженности депрессивного состояния.*
- Существуют трудности в подборе *адекватного плацебо контроля.*
- *Недостаточное число проводимых контролируемых испытаний* с адекватным размером выборки и сравнением с признанными способами лечения.

В результате мы предлагаем относиться к этому способу лечения как к экспериментальному.

СПОСОБ ТЕРАПИИ ДЕПРИВАЦИЕЙ СНА

Имеется достаточно оснований для того, чтобы увидеть связь между расстройствами сна и патофизиологией аффективных нарушений. Многие депрессивные больные испытывают нарушения сна обычно в виде бессонницы, но также и в виде сонливости и изменений фазы быстрого движения глаз (раннее появление, увеличение количества этих фаз в процессе сна). У больных с биполярным расстройством маниакальное состояние чаще проявляется в утренние часы, тогда как у депрессивных больных на утренние часы приходится ухудшение состояния, что предполагает нарушение естест-

венного ритма. В этом контексте, являются впечатляющими клинические наблюдения о кратковременном антидепрессивном эффекте (до 24 ч), который вызывает у больных лишение сна [26]. Этот феномен также был обнаружен в экспериментальных условиях с различными видами контроля.

Таким образом, депривация сна может явиться многообещающим альтернативным способом соматической терапии определенных депрессивных состояний, а также способом, помогающим в установлении биологической природы аффективных расстройств.

Эффективность

В 1990 г. Wu и Bunney обобщили данные 61 публикации, в которых приводились сведения о более чем 1700 больных [27]. Среди больных с диагнозом эндогенной депрессии у 67% проявилось улучшение состояния после депривации сна. В группе больных, не получавших медикаментозное лечение, обострение наступило у 83% сразу после одной ночи сна, а в группе с сопутствующими медикаментозными назначениями — в 59%. Они также отметили, что даже кратковременная дремота провоцировала у больных обострение. Wu и Bunney убедительно рассуждают о депрессогенном действии сна и о том, как состояние бодрствования может, пусть и кратковременно, этому противодействовать. Далее они выдвигают предположение о существовании некой субстанции депрессии, которая высвобождается в процессе сна и мета-болизируется в процессе бодрствования. За основу своих рассуждений они взяли суточные колебания настроения.

Vogel (1980) сообщил, что избирательное изменение фазы быстрого движения глаз без влияния на другие фазы сна производит постепенное, но достаточно устойчивое антидепрессивное действие [28].

Сообщения о случаях гипомании или мании после депривации сна привело Wehr и коллег (1987) к следующей гипотезе: сокращение времени сна является предиктором наступления маниакального состояния у больных биполярным расстройством [29]. Данное наблюдение подкрепляет представление об общих свой-

ствах способа лишения сна и антидепрессантов, поскольку все известные способы антидепрессивной терапии могут провоцировать развития маниакальной фазы.

Wu и коллеги (1992) приводят результаты позитрон-эмиссионной томографии 15 депрессивных больных и 15 здоровых лиц (контроль) после ночи обычного сна и ночи без сна [30]. Они обнаружили свидетельства повышенного метаболизма в лимбической области у депрессивных больных после бессонной ночи (обычно у таких больных обмен в этой области мозга снижен), совпадающий с уменьшением выраженности депрессивного состояния.

Leibenluft и Wehr (1992) провели критический обзор имеющейся литературы о клиническом применении депривации сна у депрессивных больных, в котором они сосредоточились на шести основных аспектах: потенцирование реакции на антидепрессанты; ускорение времени появления реакции на антидепрессанты или на стабилизаторы настроения; предотвращение рекуррентного характера колебаний настроения; возможный альтернативный антидепрессантам способ лечения; использование как диагностический способ; как предиктор реакции на антидепрессанты или ЭСТ [31]. Они пришли к следующим выводам: использование депривации сна сомнительно; литературные данные практически не содержат сведений о контролируемых испытаниях; кратковременный и непредсказуемый характер терапевтического действия ограничивает применение этого способа в лечении депрессивных больных без сопутствующих медикаментозных назначений. Они, однако, предлагают возможное использование этого способа:

- Для *возможного потенцирования* терапевтического эффекта антидепрессивной терапии у больных с недостаточной реакцией на лекарства.
- Как способ *сокращения времени появления терапевтической реакции* на лекарственный препарат.
- Как один из *способов лечения предменструального дисфорического синдрома*.
- Как способ *дифференциальной диагностики депрессивной псевдодемениции*.

Заключение

Мы считаем, что этот способ так же, как и фототерапия ярким светом, в настоящее время является экспериментальным. Однако его атравматичность и предварительные данные о его эффективности говорят о необходимости продолжать исследования в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, Catala MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996; 348 (9022): 233-237.
2. Lewy AJ, Sack RL, Miller S, Hoban TM. Antidepressant and circadian phase-shifting effects of light. *Science* 1987; 235: 352-354.
3. Rosenthal NE, Jacobsen FM, Sack DA, et al. Ateno-lol in seasonal affective disorder: a test of the melatonin hypothesis. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 52-56.
4. Meesters Y, Jansen JHC, Bursma DGM, et al. Light therapy for seasonal affective disorder: the effects of timing. *Br J Psychiatry* 1995; 166:607-612.
5. Lewy AJ, Sack RL, Singer CM, White DM, Hoban TM. Winter depression and the phase shift hypothesis for bright light's therapeutic effect: history, theory, and experimental evidence. *J Biol Rhythms* 1988; 3:121-134.
6. Anderson JL, Vasile RG, Mooney JJ, Bloomfield KL, Samson JA, Schildkraut JJ. Changes in norepinephrine output following light therapy for fall/winter seasonal depression. *Biol Psychiatry* 1992; 32: 700-704.
7. Terman M. On the question of mechanism in phototherapy: considerations of clinical efficacy and epidemiology. *J Biol Rhythms* 1988; 3:155-172.
8. Lam RW, Buchanan A, Mador JA, Corral MR. Hypermomnia and morning light therapy for winter depression. *Biol Psychiatry* 1992; 31:1062-1064.
9. Reme CE, Terman M. Does light therapy present an ocular hazard [Letter]? *Am J Psychiatry* 1992; 149:12:1762.
10. Wehr TA, Skwerer RG, Jacobsen FM, Sack DA, Rosenthal NE. Eye versus skin phototherapy of seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144:753-757.
11. Terman M, Assiery L, Terman JS, Ross DC. Predictors of response and nonresponse to light treat-

- ment for winter depression. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1423-1429.
12. Marx H. "Hypophysäre Insuffizienz" bei Lichtmangel. *Klin Wochenschr* 1946; 24/25:18-21.
13. Rosenthal NE, Sack DA, Skwerer RG, Jacobson FM, Wehr TA. Phototherapy for seasonal affective disorder. *J Biol Rhythms* 1988; 3:101-120.
14. Wehr TA, Rosenthal NE. Seasonality and affective illness. *Am J Psychiatry* 1989; 146 (7): 829-839.
15. Lam RW, Gorman CP, Michalon M, et al. Multi-center, placebo-controlled study of fluoxetine in seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1765-1770.
16. Teicher MH, Glod CA. Seasonal affective disorder: rapid resolution by low-dose alprazolam. *Psycho-pharmacol Bull* 1990; 26 (2): 197-202.
17. Dilsaver SC, Jaeckle RS. Winter depression responds to tranlycypromine. American College of Neuropsychopharmacology Abstracts 23rd Annual Meeting, 1984:199.
18. Kasper S, Roger SLB, Yancey A, Schulz PM, Skwerer RG, Rosenthal NE. Phototherapy in individuals with and without subsyndromal SAD. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 837-844.
19. Lewy AJ, Sack RL. Chronobiologic treatments for circadian phase disorders. Abstracts of the American College of Neuropsychopharmacology Annual Meeting, December 1992; 8.
20. Levitt AJ, Joffe RT, Kennedy SH. Bright light augmentation in antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 1991; 52(8): 336-337.
21. Deltito J, Moline M, Pollak C, Martin LY, Maremmani I. Effects of phototherapy on nonseasonal unipolar and bipolar depressive spectrum disorders. *J Affect Disord* 1991; 23: 231-237.
22. Kripke DF, Mullaney DJ, Klauber MR, Risch SC, Gillin JC. Controlled trial of bright light for non-seasonal major depressive disorders. *Biol Psychiatry* 1992; 31:119-134.
- 22a. Terman M, Amira I, Terman JS, Ross DC. Predictors of response and nonresponse to light treatment for depression. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1423-1429.
23. Labbate LA, Lafer B, Thibault A, Sachs GS. Side effects induced by bright light treatment for seasonal affective disorder. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:189-191.
24. Avery DH, Bolte MA, Dager SR, et al. Dawn simulation treatment of winter depression: a controlled study. *Am J Psychiatry* 1993; 150:113-117.

25. Avery DH, Bolte MP, Wolfson JK, Kazaras AL Dawn simulation compared with a dim red signal in the treatment of winter depression. *Biol Psychiatry* 1994; 36:181-188.
26. Pflug B, Tolle R. Disturbances of the 24-hour rhythm in endogenous depression and the treatment of endogenous depression by sleep deprivation. *International Pharmacopsychiatry* 1971; 6: 187-196.
27. Wu JC, Bunney WE. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 14-21.
28. Vogel GW, Vogel F, McAbee RS, Thurmond AJ. Improvement of depression by REM sleep deprivation. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 247-253.
29. Wehr TA, Sach DA, Rosenthal NE. Sleep reduction as a final common pathway in the genesis of mania. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 201-204.
30. WuJC, GillinJC, Buchsbaum MS, HersheyT.Johnson JC, Bunney WE. Effect of sleep deprivation on brain metabolism of depressed patients. *Am J Psychiatry* 1992; 149 (4): 538-543.
31. Leibenluft E, Wehr TA. Is sleep deprivation useful in the treatment of depression? *Am J Psychiatry* 1992; 149:159-168.

Показания для назначения стабилизаторов настроения

Биполярное расстройство

Биполярное расстройство (маниакально-депрессивная болезнь) — очень своеобразное явление в медицине, представляет собой один из наиболее трудных терапевтических вызовов. Оно характеризуется приступами мании или гипомании, перемежающимися эпизодами депрессии. Незначительное число больных (приблизительно 1%) может испытывать только периодические маниакальные состояния (так называемая униполярная мания). Риск развития биполярного расстройства оценивается в 0,5-1%, а число вновь заболевших в течение года составляет 0,01% для мужчин и 0,01-0,03% для женщин [1]. Заболевание обычно проявляется впервые на третьем десятилетии жизни, но может развиваться и позже. Последние публикации указывают, что оно может быть более распространено в подростковом возрасте, чем это считалось раньше [2].

Существует проблема в логике проведения научного разбора, поскольку заболевание состоит из эпизодов мании и депрессии или их сочетания. Эта проблема частично связана с тем, что депрессивная фаза фактически идентична униполярному депрессивному расстройству, а обсуждение ее лечения является более

сложным. Более того, у больных с биполярным расстройством сначала развивается один или несколько депрессивных эпизодов и только вслед за этим появляются маниакальные или смешанные эпизоды. Таким образом, первоначальное появление депрессивного эпизода не означает обязательный диагноз униполярного депрессивного расстройства, особенно при указании в семейном анамнезе на родственников с биполярным расстройством. **Мы придерживаемся мнения, что биполярное расстройство является заболеванием, отличным от униполярного, и залогом успешного его лечения, включая предотвращение любой из фаз, является применение препаратов -стабилизаторов настроения.** Основным подтверждением самостоятельности этого заболевания является семейный анамнез биполярного расстройства (см. также разд. "Механизм действия" гл. 10).

Хотя основной акцент в этой главе делается на маниакальном состоянии, мы подчеркиваем, что взаимоотношение между манией и депрессией является ключом к пониманию биполярного расстройства. Так, депрессия может

- *Предшествовать* эпизоду гипомании или мании.
- *Смешиваться* с признаками мании в рамках острого состояния (так называемый эпизод смешанного состояния).
- *Следовать* за гипоманиакальным или маниакальным состоянием.
- *Встречаться как самостоятельный эпизод* в рамках периодического течения заболевания, перемежаясь (не обязательно регулярно) с эпизодами гипомании или мании.

Эти обстоятельства имеют важное значение с точки зрения вопросов лечения, поскольку процесс терапии депрессивного состояния может провоцировать переход в маниакальную фазу или способствовать более злокачественному течению заболевания [3]. Таким образом, при возникшем предположении или уверенности в принадлежности данного состояния к биполярному расстройству наилучшим способом его лечения является назначение стабилизаторов настроения, часто в сочетании с антидепрессантами.

В этой главе мы концентрируем внимание на вопросах лечения мании, гипомании или смешанных состояний и прибегаем к разбору терапии депрессивных состояний только по мере необходимости. Более детальное обсуждение феноменологии депрессивного эпизода было проведено в гл. 6.

МАНИАКАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Мания характеризуется состоянием повышенного или раздражительного настроения с явлениями экспансивности и некоторыми другими симптомами на протяжении определенного периода времени [4]. Мания не ограничивается понятием эйфории, а является синдромом, который может возникать при различных заболеваниях и включать в себя эмоциональные нарушения, изменения поведения и мышления. К другим клиническим проявлениям этого синдрома обычно относят:

- Липерактивность.
- Ускоренная речь (речевой напор).
- Ускорение темпа мышления (полет идей).
- Переоценка собственной личности.

- Снижение потребности во сне.
- Повышенная отвлекаемость.
- Чрезмерное стремление к деятельности, которое может иметь для больного отрицательные социальные последствия [5].

Длительность острого нелеченного маниакального эпизода может составлять 4-13 месяцев (иногда и несколько дней, и несколько лет) [6].

Гипомания является менее выраженной формой маниакального состояния, которая обычно не сопровождается различными последствиями развернутого маниакального эпизода. К тонким индикаторам гипомании могут относиться:

- *Период переключения* в депрессивное состояние или из него.
- *Повышение деятельности (до определенной степени продуктивной).*
- *Повышенная восприимчивость* к различным внешним факторам.
- *Неустойчивость* возникающей симптоматики.
- *Изменение отношения* к близким, друзьям и другим окружающим.

Некоторые специалисты говорят о едином континууме от умеренных изменений при гипомании в познавательной сфере, восприятии и поведении до наиболее тяжелых проявлений при выраженной мании, вплоть до делириозного расстройства сознания, возникающего при длительном существовании маниакального состояния. **Carlson и Goodwin, используя эту модель,** описали различные стадии маниакального состояния и предложили дифференциально-диагностические критерии для каждой из стадий [7] (табл. 9.1). Такой подход позволяет охарактеризовать тяжесть эпизода и подобрать соответственно этому необходимое лечение.

В аналогичном ключе можно рассматривать различные уровни выраженности депрессивного состояния: непсихотическая — психотическая — с явлениями расстроенного сознания — депрессивный ступор.

Согласно **DSM-IV**, смешанные состояния являются результатом одновременного присутствия в клиническом состоянии выраженных маниакального и депрессивного синдромов.

Таблица 9.1.
Стадии маниакального состояния*

Стадия	Дифференциальный диагноз
<i>I Гипомания</i> С повышенной энергичностью и активностью Экстравертированная С явлениями упрямства и настойчивости	Представление об идеальной норме Расстройства вследствие употребления психоактивных веществ Пограничное личностное расстройство Нарушение активности внимания Последствия соматических заболеваний
<i>II Мания</i> Эйфорическая с явлениями переоценки собственной личности Параноидная с явлениями раздражительности Гиперактивная	Шизофрения Расстройства вследствие употребления психоактивных веществ Нарушения обмена Нарушение активности внимания Последствия соматических заболеваний
<i>III Мания с психотическими признаками</i> Параноидная Галлюцинаторно-бредовая С явлениями расстроенного сознания	Шизофрения Расстройства вследствие употребления психоактивных веществ Нарушения обмена Последствия соматических заболеваний

*Адаптировано по: Carlson GA, Goodwin FK. The stages of mania: a longitudinal analysis of the manic episode. Arch Gen Psychiatry 1973; 28: 228.

Ведущие проявления маниакального синдрома

Повышенное настроение первоначально воспринимается как необычно хорошее, счастливое или веселое состояние, а позже — как выраженная эйфория. Оно часто сопровождается экспансивностью — явлением безудержного стремления к общению со всеми окружающими и вовлеченности во все окружающие обстоятельства. Вначале маниакальный больной воспринимает свое состояние как веселое и не оценивает его как болезненное. Чаще всего это веселье воспринимается людьми, близко его знающими, как чрезмерное. В более выраженных состояниях у больных могут развиваться бредовые представления относительно собственной значимости и возможностей.

Хотя повышенное настроение и является ведущим симптомом, однако первоначально у больных может развиваться раздражительность, чаще всего проявляющаяся при столкновении больного с какими-либо препятствиями. Иными словами, клиническое состояние может резко измениться, при этом эйфория мгновенно сменяется раздражительностью и гневливостью. Такие больные обостренно реагируют на критику и мгновенно начинают спорить и возмущаться даже в

ответ на самые безобидные замечания. Для таких больных характерны оскорбительные высказывания, однако они редко прибегают к физическому насилию.

Goodwin and Jamison (1990) обобщают данные 14 исследований (в общем 751 больной) о частоте встречаемости характерных аффективных признаков в маниакальной фазе:

- Раздражительность 80%.
- Депрессивное настроение 72%.
- Эйфория 71%.
- Лабильность аффекта 69%.
- Экспансивность 60% [8].

Мы отметили появление депрессивного настроения у 75% таких больных, что вновь подчеркивает важность взаимодействия этих двух эмоциональных состояний при биполярном расстройстве.

Признаки психомоторного ускорения часто сопровождают эмоциональное расстройство и проявляются повышенной общительностью, включая попытки возобновления старых знакомств, быструю смену одного вида деятельности на другой и/или неадекватно повышенную сексуальную активность. В связи с явлениями переоценки собственной личности, необоснованного оптимизма и утраты рассудительных оценок, такие больные могут совершать

траты неадекватно больших сумм денег, беспечно относиться к вождению автомобиля и быть вовлеченными в бессмысленные предпринимательские проекты. Такое поведение может носить характер дезорганизованности, яркости или даже причудливости (например, ношение ярких пестрых одежд со странными украшениями, нелепый, безвкусный макияж). Некоторые больные склонны пренебрегать собственным внешним видом.

Речь таких больных громкая и быстрая, перенасыщена шутками, рифмами, игрой слов, колкостями, ее очень трудно прервать. Эйфория часто сочетается с позерством и театральными жестами. При нарастании возбуждения возникают более выраженные нарушения ассоциативного процесса, что приводит в конце концов к инкогерентности речи, /) ; которая практически же ojjjraa eTcirpe4H больного в состоянии обострения при шизофрении. Преобладание в состоянии больного раздражительности находит свое отражение в речи в виде многочисленных жалоб, враждебных комментариев и злобных тирад.

Goodwill и Jamison (1990) приводят частоту встречаемости поведенческих расстройств в рамках одного эпизода:

- Ускорение речи 98%.
- Чрезмерная разговорчивость 89%.
- Чрезмерное стремление к деятельности 87%.
- Уменьшение потребности во сне 81%.
- Гиперсексуальность 57%.
- Склонность к чрезмерным тратам 55% [9].

Хотя снижение потребности во сне часто является продромальным признаком маниакального состояния, однако больные попадают в поле зрения врача (с целью диагностики и лечения) тогда, когда их поведение приводит к серьезным последствиям (самоповреждения или другие причины, представляющие угрозу для жизни, необычное сексуальное поведение и значительные финансовые траты).

Симптомы, связанные с маниакальным состоянием

Полет идей — это почти непрерывный поток ускоренной речи с резкими переходами с одной темы на другую, при котором понимание

речи больного становится затруднительным. Идеи больного основываются на поверхностных ассоциациях, отвлечениях на внешние раздражители или на игре слов.

Отвлекаемость является часто встречающимся признаком и характеризуется быстрыми изменениями в содержании речи или поведения в ответ на незначащие внешние раздражители, такие как посторонние звуки или предметы.

Переоценка собственной личности может колебаться от не критичного отношения к своим поступкам до бредовых идей величия. Больной стремится давать советы в вопросах, которые не относятся к его компетенции и в которых он не разбирается. Такие больные, несмотря на обычные способности, настаивают на своих экстраординарных талантах (например, что они могут сочинять музыку, писать стихи, издавать книги или делать особые изобретения).

Лабильность аффекта характеризуется быстрым изменением настроения — от эйфории до злобного или подавленного настроения. Депрессивная симптоматика (например, плаксивость, угрозы самоубийства, бессонница и т. д.) может длиться минуты, часы или, очень редко, дни, иногда сочетаясь или быстро чередуясь с признаками мании (например, смешанное состояние или дисфорическая мания).

Сниженная потребность во сне является частым продромальным признаком и характеризуется ранним пробуждением, значительным сокращением общего времени сна и, при тяжелых состояниях, бодрствованием в течение нескольких дней подряд без какого-либо чувства усталости.

Психотические признаки, такие как бредовые идеи и галлюцинации, могут присутствовать при наиболее тяжелых эпизодах (депрессивных и маниакальных) и обычно соответствуют (конгруэнтны) по содержанию эмоциональному состоянию больного. В маниакальном состоянии чаще всего наблюдаются бредовые идеи преследования, а также религиозного и сексуального содержания. Идеи величия проявляются в убежденности в особых отношениях с Бо-

гом или известными личностями из мира политики, религии или искусства. Бредовые идеи преследования основаны на представлении больного о собственной избранности или значимости [10]. Галлюцинации могут быть слуховыми или зрительными и соответствовать эмоциональному состоянию больного [7].

Согласно DSM-IV, психотическая симптоматика разделяется на конгруэнтную и неконгруэнтную эмоциональному состоянию больного, однако подобное разделение остается во многом спорным. Роре и Lipinski (1978) показали, что "шизофреническая" симптоматика наблюдается у 20-50% больных с маниакальным состоянием, однако у многих из этих больных она не была конгруэнтна эмоциональному фону [11]. Симптомы первого ранга по Шнайдеру, считающиеся патогномоничными для шизофрении, также наблюдались у значительного числа больных в состоянии мании [12,13].

Blumenthal и др. (1987) показали, что психотическая симптоматика в структуре униполярного и биполярного расстройства чаще соответствует раннему началу заболевания и первичной госпитализации больного с аффективным расстройством [14]. Биполярному расстройству соответствует в большей степени раннее начало заболевания вне зависимости от наличия психотической симптоматики. Далее авторы высказывают предположение, что депрессивное состояние с психотическими признаками должно быть отнесено, скорее всего, к биполярным расстройствам, с учетом данных о распространенности биполярного расстройства среди кровных родственников больных. На этом основании они формулируют понятие о прогностической взаимосвязи между психотичностью и биполярностью психических расстройств.

К *вторичным признакам* при биполярном расстройстве относятся:

- Частая смена работы.
- Частые переезды.
- Многократные женитьбы и разводы.
- Банкротства.
- Гиперсексуальность.
- Изменение самооценки.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОСТРОГО МАНИАКАЛЬНОГО ЭПИЗОДА

В США в таких классификациях, как Научные диагностические критерии (RDC) и DSM-IV, для текущего эпизода предложены четкие критерии включения и исключения [15, 16] (табл. 9.2). Оценка перенесенных эпизодов может осуществляться с помощью Перечня признаков аффективных расстройств и шизофрении — Анамнестический вариант (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia — Lifetime Version — SADL-L) или Структурированного клинического описания для DSM (Structured Clinical Interview for DSM) [17,18]. В некоторых странах для дифференцирования маниакального состояния от других расстройств используется стандартное Описание текущего состояния (Present State Exam - PSE) [19]. В табл. 9-3 представлен обзор различных вариантов клинического проявления биполярного расстройства в соотношении с диагностическими критериями DSM-IV [20] (см. также Приложения А, G и H).

Биполярное расстройство I характеризуется наличием в анамнезе одного или нескольких эпизодов мании и одного или нескольких эпизодов смешанного аффективного состояния или депрессивного расстройства. Эта диагностическая категория может затем подразделяться на маниакальное, гипоманиакальное, смешанное или депрессивное состояния.

Биполярное расстройство II определяется наличием в истории болезни как минимум одного гипоманиакального эпизода и как минимум одного эпизода депрессивного расстройства, но при этом никогда не отмечается наличие развернутого маниакального или смешанного состояния. В последних публикациях указывается на наследственный характер биполярного расстройства II типа, так как наибольший риск заболевания наблюдается в популяции родственников больных биполярным расстройством II типа, а не в популяции родственников больных биполярным расстройством I типа или униполярным расстройством [21]. Coryell (1987) поддерживает это положение, утверждая, что данное заболевание достаточно устойчиво

Таблица 9.2

Сравнение диагностических критериев маниакального состояния по DSM-IV и научных диагностических критериев (RDC)

DSM-IV (1994)	Научные диагностические критерии (1985)
А. Определенный период повышенного/раздражительного настроения длительностью в 4¹! неделю без госпитализации Б. Как минимум три из нижеперечисленных признаков в дополнение к повышенному настроению или четыре в дополнение к раздражительному настроению: 1. Повышенная самооценка/идеи величия 2. Сниженная потребность во сне 3. Чрезмерная разговорчивость или ускорение речи 4. Ускорение мышления (полет идей) или скачка идей 5. Отвлекаемость 6. Чрезмерная настойчивость/ажитация 7. Чрезмерное стремление к деятельности В. Значительное нарушение социального/трудоового функционирования или госпитализация Не связано с непосредственным физиологическим действием психоактивных веществ или соматическим заболеванием.	А. Определенный период повышенного/ раздражительного настроения Б. Как минимум три из ниже перечисленных признаков в дополнение к повышенному настроению или четыре в дополнение к раздражительному настроению: 1. Повышенная активность или неусидчивость 2. Чрезмерная разговорчивость или ускорение речи 3. Ускорение мышления или скачка идей 4. Сниженная потребность во сне „,„ 5. Отвлекаемость 6. Чрезмерное стремление к деятельности В. Как минимум, один из перечисленных признаков: 1. Невозможность содержательного общения 2. Значительное нарушение функционирования в обществе, на производстве и дома 3. Госпитализация Г. При отсутствии следующих признаков: 1. Бредовые идеи физикального воздействия, управления мыслями на расстоянии, вкладывания мыслей, отнятия мыслей и звучащих мыслей 2. Неаффективные галлюцинации в течение всего дня или в течение 1 недели с перерывами 3. Слуховые галлюцинации, комментирующие мысли и поступки больного, или два и больше голосов, переговаривающихся между собой 4. Наличие в прошлом бредовых идей или галлюцинаций в течение 1 недели в отсутствие признаков мании или депрессии 5. Наличие в прошлом выраженных расстройств мышления в сочетании с неопределенным или неадекватным аффектом, бредовые идеи и галлюцинации или выраженная дезорганизация поведения на протяжении 1 недели в отсутствие признаков мании

Примечание: в DSM-IV также проводится разграничение между психотическими симптомами конгруэнтными и неконгруэнтными аффективному состоянию.

Адаптировано по: Altman E, Janicak PG, flav's JM. Mania, clinical manifestations and assessment. In: Howells JG, ed. Modern perspectives in the psychiatry of affective disorders. Chapter 16. New York: Brunner/Magel, 1989.

Таблица 9.3.

Первичное биполярное расстройство

Расстройство	Отличительные характеристики	DSM-IV диагностические категории
Биполярное I	Маниакальные и депрессивные состояния	Биполярное расстройство I
Биполярное II	Гипоманиакальные и депрессивные состояния	Биполярное расстройство II
Биполярное III	Циклотимические особенности личности	Циклотимия
Биполярное IV	Гипомания или маниакальное состояние, спровоцированное приемом антидепрессантов	Аффективное расстройство вызванное приемом психоактивных веществ Биполярное
V	Указания на биполярное расстройство в семейном анамнезе	Депрессивное расстройство
	Биполярное VI	Маниакальные состояния без депрессии Аффективное расстройство,

БДУ

Адаптировано по: Klerman G. The classification of bipolar disorders. Psychiatr Ann 1987; 17: 13-17.

феноменологически как при длительном наблюдении у одного больного, так и среди поколений родственников, несмотря на его недостаточную диагностическую надежность [22].

Больные с *частой сменой фаз* представляют наиболее тяжелую, резидентную к терапии подгруппу, которая характеризуется наличием как минимум четырех эпизодов (гипомании, мании, депрессии или смешанного состояния) в течение 12-месячного периода [23]. Вагнер и др. (1990) проводили оценку гипотиреоидизма как фактора риска и показали, что среди 30 обследованных больных с частой сменой фаз у 23% был гипотиреоз I степени, у 27% — II степени и у 10% — III степени [24]. Хотя около 63% больных в этой выборке получали назначения лития карбоната или карбамазепина, процент больных с гипотиреозом I степени среди них был существенно выше, чем в общей популяции больных, принимавших в течение длительного времени препараты лития. **Эти данные указывают, что гипотиреоз при биполярном расстройстве может быть фактором риска для развития состояния с частой сменой фаз и поддерживают гипотезу, что относительная тиреоидная недостаточность в ЦНС приводит к формированию подобной динамики болезни. Следовательно, внимательное отношение к возможному раннему выявлению признаков нарушения тиреоидной функции является обязательным элементом стандартного обследования больного.**

Маниакальное состояние с явлениями дисфории (не выделяется в DSM-IV) характеризуется "ощущением потери тонуса или темпа" и сопровождается жалобами на недомогание и подчеркивание качеств, характерных скорее для депрессивного, нежели для маниакального состояния. Post и др. (1989) обнаружили у значительной части маниакальных больных (46%) признаки выраженной или умеренной дисфории, а также гневливости и тревоги [25]. Они также отметили связь между наличием дисфорических признаков в мании и состоянием частой смены фаз. Значительное число этих эпизодов коррелировало с двумя показателями тяжести состояния — пиком интенсивности эпи-

зода и необходимостью госпитализации, в особенности у больных женщин. Уровень концентрации норадреналина в спинномозговой жидкости положительно коррелировал со степенью выраженности гневливости, депрессии и тревоги в течение эпизода. Однако такие же показатели содержания норадреналина были характерны и для других состояний, при которых тревога была ведущим признаком.

Смешанные маниакальные состояния могут характеризоваться как одновременное существование выраженных депрессивных и маниакальных симптомов, но не удовлетворяющие в полной мере критериям каждого в отдельности аффективного синдрома. Согласно данным **Goodwill и Jamison, это может быть достаточно частым явлением** [8]. Krasuski и Janicak (1994) провели обзор различных моделей, объясняющих взаимодействие между манией или гипо-манией и депрессией [26, 27]. Они отметили, что агрессивность и тревога могут быть важными компонентами, в^лцполнении к дисфории, характеризующими смешанное состояние.

Циклотимия является умеренным проявлением классического биполярного расстройства, характеризующимся хроническим течением (2 года или более) с эмоциональным колебанием между умеренными депрессивными проявлениями и гипоманией, никогда не достигающими степени выраженности развернутого депрессивного или маниакального эпизода. Достаточно интересную концепцию *субклинических и субсиндромальных аффективных расстройств* предложил Akiskal (1987) [28]. Подобные состояния при проведении перекрестной диагностики нередко теряются в массиве других состояний, поскольку они характеризуются умеренными проявлениями биполярного расстройства, часто резкими переходами из одной фазы в другую, провоцируемыми время от времени применением антидепрессантов. Такие больные отличаются неумеренностью в межличностных взаимоотношениях и зачастую ошибочно относятся к категории больных с патологией личности (диагностическая ось II), с вытекающими отсюда рекомендациями длительной психотерапии, которая обычно бывает малоэффективной. Однако при правильной

диагностике и назначении стабилизаторов настроения у этих больных можно добиться значительного улучшения состояния и социального функционирования.

Клинический пример: 29-летняя женщина была направлена на консультацию врачом-психиатром, который проводил с ней специализированную психодинамическую психотерапию на протяжении 10 лет. Основной проблемой у этой больной были постоянно возобновляющиеся конфликтные отношения с сотрудниками и непосредственными начальниками. В связи с чем она, в целом высококомпетентный работник, была вынуждена часто менять место работы. Согласно данным анамнеза, у нее никогда не наблюдалось развернутых депрессивных, маниакальных или гипоманиакальных состояний, но ее сложности практически всегда совпадали с периодическими состояниями раздражительности. В результате ей был пробно назначен литий при терапевтически достаточном уровне концентрации в крови. За несколько первых недель лечения ее конфликты с сотрудниками и начальством прекратились и на протяжении года, в течение которого она находилась под наблюдением, не возобновлялись.

Дифференциальная диагностика при остром маниакальном состоянии

Биполярное расстройство может быть подразделено на первичное и вторичное. Последнее может развиваться вследствие различных соматических заболеваний, употребления психоактивных веществ, которые влияют на функцию или структуру головного мозга. Такой подход позволяет рассматривать маниакальное состояние как синдром, проявляющийся при различных патофизиологических процессах.

У больного без указаний в анамнезе на аффективные расстройства всегда необходимо разобрать возможные причины возникшего состояния. Диагноз маниакального состояния в рамках биполярного расстройства не выставляется в случае, если возникновение синдрома можно объяснить действием извест-

ных органических факторов, к которым можно отнести:

- Инсульт.
- Новообразования.
- Эпилепсию.
- Инфекционные заболевания (например, СПИД).
- Обменные и эндокринные нарушения.
- Употребление психоактивных веществ.

Следовательно, при подозрении на возможное влияние органических факторов на психическое состояние больного всегда необходимо проводить тщательное соматическое обследование и обеспечивать консультацию соответствующего специалиста.

Осложненное маниакальное состояние относится к понятию вторичного маниакального и характеризуется наличием ранее перенесенного или сопутствующего неаффективного психического расстройства и/или тяжелого соматического заболевания [29]. Таких больных можно разделить на две категории. Маниакальные больные с психическими осложнениями в прошлом редко поступали в стационар, отличались ранним развитием биполярного расстройства и совершали суицидальные попытки. В противоположность им у больных с соматическими осложнениями биполярное расстройство проявляется в более зрелом возрасте и имеет в клинической картине признаки органической патологии, а также они редко совершали в прошлом суицидальные поступки.

Black и др. (1988) при ретроспективном анализе истории болезни 57 маниакальных больных показали, что больные с осложненным маниакальным состоянием хуже реагируют на лечение, чем больные контрольной группы с неосложненным маниакальным состоянием [29]. Они пришли к выводу, что, несмотря на адекватные назначения, результат лечения в этой группе не так ясен, как в группе больных без сопутствующих осложнений. Исследования с анализом истории болезни имеют существенные недостатки, однако их результаты говорят о возможности использования альтернативных схем лечения у подобных больных (см. также разд. "Альтернативные схемы лечения" гл. 10).

Сопутствующее употребление наркотических веществ и/или алкоголя среди больных с биполярным расстройством наблюдается чаще, чем в общей популяции населения. Это сопутствующее заболевание в последнее время все больше становится объектом внимания специалистов [30]. При этом необходимо решить следующие вопросы:

- Является ли маниакальный или депрессивный эпизод *спровоцированным* употреблением наркотических препаратов или алкоголя?
- Является ли сопутствующее употребление наркотиков или алкоголя элементом *самолечения* больного?
- Является ли текущий приступ биполярного расстройства и употребление психоактивных веществ только *совпадающими* по времени проявления?

Кроме того, сопутствующее употребление психоактивных веществ может:

- *Затруднять интерпретацию* имеющейся симптоматики.
- Ослаблять терапевтическое действие принимаемых лекарств.
- Вызывать осложнения при *продолжительном лечении*.

В заключение необходимо отметить, что сопутствующее употребление наркотических препаратов, в особенности мужчинами, страдающими биполярным расстройством, является предиктором завершённого суицидального поступка. Следовательно, распознавание и интенсивное лечение этого расстройства, осложняющего течение аффективных заболеваний, является очень актуальным. Обращение подобных больных к таким организациям как "Анонимные алкоголики", "Анонимные наркоманы", а также назначение некоторым из них налтрексона значительно снижает риск тяжелых осложнений.

Шизофреноподобные (шизофреноформные) расстройства могут проявляться симптоматикой, аналогичной признакам острого маниакального состояния. Данные семейного анамнеза и особенности личности больного могут помочь в дифференцировании их от истинных аффективных расстройств. Однако точный диагноз не может быть поставлен без динамичес-

кого наблюдения за состоянием больного в течение определенного периода времени. Дифференциально-диагностическими критериями являются такие особенности маниакальных больных с биполярным расстройством (в отличие от больных шизофренией), как ускорение речи и мышления, переоценка собственной личности и интерес ко всем окружающим явлениям. Галлюцинации менее типичны для истинно маниакальных и депрессивных больных, а бредовые идеи у маниакальных больных чаще всего отличаются экспансивностью, религиозным содержанием и идеями величия. При этом они не занимают доминирующее место в состоянии маниакального больного, как у больных шизофренией.

Шизоаффективное расстройство, которое характеризуется признаками как шизофрении, так и аффективных расстройств, но никогда не удовлетворяет полностью критериям какой-либо из этих диагностических единиц, может представлять собой сложную диагностическую задачу. К дифференциально-диагностическим критериям относятся существование психотической симптоматики без сопутствующих аффективных приступов в какой-либо период заболевания на протяжении двух недель и наличие в другое время аффективных признаков в клинической картине болезни в достаточно существенной пропорции. В семейном анамнезе таких больных отмечаются указания на шизофрению и аффективные расстройства.

В одной из работ указывалось, что у шизоаффективных больных преимущественно маниакального типа в семейном анамнезе в большей степени указывалось на биполярное расстройство у ближайших родственников, а больные с депрессивным типом в большей степени ассоциировались с указаниями на шизофрению [31].

В процессе дифференциальной диагностики необходимо также рассматривать *нарушения активности внимания и другие более выраженные патохарактерологические изменения*. Например, в DSM-IV несколько критериев для пограничных расстройств личности совпадают с симптомами гипомании, включая:

- Импульсивность.
- Эмоциональную неустойчивость.

- Неадекватную гневливость или раздражительность.
- Неустойчивость в межличностных взаимоотношениях.

Некоторых больных с первоначальным диагнозом пограничного расстройства при дальнейшем наблюдении относят в нозологическую группу биполярного расстройства в виде либо атипичного проявления, либо субсиндромального течения. Peselow и др. (1995) подтвердили высокую коморбидность между биполярным расстройством и личностными расстройствами. Так, при исследовании 66 больных биполярным расстройством они установили, что состояние гипомании может усиливать существующие дисгармонические особенности личности [32].

В противоположность этому, у больных маниакальными состояниями формируется свой стиль межличностных взаимоотношений, выраженность которого меняется соответственно динамике болезненного состояния. Janowsky и др. (1974) показали отличия стиля общения маниакальных больных от стиля больных шизофренией или шизоаффективным расстройством [33]. С помощью разработанной шкалы Межличностного взаимоотношения в маниакальном состоянии они оценивали изменения личностных особенностей общения и предположили, что для таких больных наиболее характерно-

- Вызывать гнев и раздражение персонала.
- Перекалывать ответственность на других.
- Своим поведением пытаться вызвать противоречия среди персонала.
- Пытаться пренебречь допустимыми границами поведения или режимом лечебного учреждения.
- Использовать существующие недостатки и уязвимые места окружающих их людей.

Janowsky и др. сделали вывод, что такое поведение не является признаком свойственных больному преморбидных особенностей личности, а относится к характеристикам самого маниакального состояния. Такие особенности поведения исчезают по мере формирования реакции на терапию литием [33].

ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ

Начало заболевания

Лонгитудинальные исследования указывают на существование объективных внешних провоцирующих моментов при возникновении первичных (депрессивного, маниакального или гипоманиакального) эпизодов заболевания. С течением времени, однако, болезненные колебания настроения возникают спонтанно и их нарастающая частота и тяжесть не зависят от внешних факторов.

Adolph Meyer (1951) впервые предложил методы точной оценки динамики аффективного расстройства, которые позже были проиллюстрированы Post и др. (1988) [34, 35]. Авторы рекомендовали подразделять эпизоды заболевания по степени выраженности на три уровня:

- *С невозможностью осуществления социальных функций*, что указывает на тяжелую степень депрессии или мании.
- *Средняя степень тяжести*, отражающая ухудшение в осуществлении трудовых и социальных функций.
- *Умеренная выраженность*, при которой имеющиеся аффективные и поведенческие расстройства не ведут к изменению функционирования.

Научное описание случая заболевания должно содержать характеристику эмоциональных расстройств, поведения больного и важные события его жизни, а также перечень назначавшихся медикаментозных средств и других видов терапии. Это помогает врачу:

- Обосновать *соответствующий диагноз*.
- Обнаружить *провоцирующие психологические факторы*.
- Сформулировать *терапевтические рекомендации*.
- *Вести наблюдение* за действием проводимого медикаментозного и психологического лечения.

Различия в возрасте первичного проявления болезни у женщин и мужчин были проанализированы Sibisi, который использовал для этого ежегодный британский статистический

отчет о стационарных психически больных [36]. В этом плане после обобщенной оценки были отмечены одинаковые показатели госпитализации для обоих полов. Некоторое превосходство в показателях госпитализации среди женщин среднего возраста можно отнести за счет большего жизненного опыта и большего желания получить специализированную помощь.

Период восстановления

Пожоже, что больного биполярным расстройством в процессе выздоровления после перенесенного эпизода мании ожидает целый ряд возможных осложнений. Например, Lucas и др. (1989) при проведении ретроспективного линейного дискриминантного анализа 100 случаев перенесенных эпизодов мании (1981-1985) сообщили, что в ремиссии около 30% больных могут испытать в течение первого месяца последующее депрессивное состояние [37]. Большинство этих состояний являются преходящими и не требуют лечения. Подобный феномен можно было предсказать в 81% случаев в связи с указанием на циклотимические расстройства в прошлом или наличие депрессивных расстройств в семейном анамнезе, что в свою очередь свидетельствует в пользу наследственного характера биполярного расстройства.

Keller и коллеги (1986, 1989) в своем катам-нестическом исследовании сообщают об уровне восстановления у 155 больных биполярным расстройством I типа [38, 39]. Все больные в процессе наблюдения пребывали в домашних условиях и получали различные варианты лечения после перенесенного эпизода болезни. Восстановлением считалось состояние больного без признаков болезни или с проявлением одного-двух признаков минимальной степени выраженности в течение восьми недель. Различным клиническим типам избранного эпизода (истинная мания, истинная депрессия, смешанное состояние или альтернирующее состояние) соответствуют различные уровни восстановления. В течение восьми недель процент больных, находившихся в состоянии выздоровления после перенесенного маниакального эпизода, составил 61%, депрессивного — 44% и для смешанных и альтернирующих состояний — только 33%

($p = 0,05$). При 1,5-годичном (в среднем) наблюдении за этими больными признаки болезни отмечались у 7% больных после перенесенного маниакального состояния в сравнении с 32% больных, перенесших эпизод со смешанным или альтернирующим состоянием. Группа больных, перенесших депрессивное расстройство, занимала промежуточное место с 22% случаев сохранения признаков болезненного эпизода. Исследователи пришли к выводу, что различные подтипы эпизодов болезни позволяют составить представление о возможном течении биполярного расстройства. К другим предикторам позднего выздоровления в плане различных подтипов перенесенных эпизодов относят:

- Для истинно маниакального состояния — крайне длительный маниакальный эпизод болезни, наличие нескольких эпизодов аффективных нарушений в прошлом и поступление в стационар.
- Для истинно депрессивного состояния — длительные предыдущие эпизоды болезни и перенесенные в прошлом неаффективные психические расстройства.
- Для смешанных и альтернирующих состояний — наличие эндогенной и психотической симптоматики.

Keller и другие (1986) были также удивлены тем, что 75% больных с состоянием неудовлетворительной ремиссии получали продолжительное время высокие дозировки лекарств [39]. Они пришли к выводу, что для больных со смешанными и альтернирующими состояниями характерно злокачественное течение болезни, которое требует подбора более эффективного лечения. Для раннего достижения ремиссии практический врач должен использовать наиболее интенсивное лечение с первых этапов развития эпизода болезни (продолжение обсуждения см. гл. 10).

Отдаленный прогноз и течение заболевания

В то время как биологические и генетические факторы, несомненно, играют важную роль, они не могут в полной мере

объяснять все особенности течения биполярного расстройства и определять его прогноз. Результаты долгосрочных наблюдений за течением заболевания достаточно противоречивы. Ellicott и др. (1990) в ходе 2-летнего лонгитудинального исследования изучали влияние внешних факторов на течение болезни у 61 амбулаторного больного с биполярным расстройством I и II типа [40]. Они показали существенную взаимосвязь между внешними обстоятельствами и частотой обострений и рекуррентностью заболевания (в 4,53 раза риск выше у больных с высоким уровнем подверженности стрессовым воздействиям). В своих дальнейших исследованиях они пытались оценить действие и других факторов на течение болезни, в первую очередь адекватного лечения и соблюдения больным терапевтического режима.

Результаты этих исследований подтверждают важность влияния социально-психологических факторов на течение заболевания, предположительно имеющего биологическую основу. Практически это означает, что выявление и уменьшение действия психогенных факторов может способствовать предотвращению последующих эпизодов заболевания.

Роль психотической симптоматики

Rosen и коллеги использовали метод структурированного интервью (шкала классификации признаков для аффективных расстройств и шизофрении взята за основу) при исследовании 89 биполярных больных. Они сопоставляли полученные клинические результаты и некоторые диагностические показатели с наличием психотической симптоматики в структуре маниакального состояния. В целом у маниакальных больных с психотической симптоматикой в структуре болезни результаты терапии были хуже в плане социального функционирования [41]. Narrow и др. (1986) оценивали на протяжении длительного времени наличие расстройств мышления у 34 больных с маниакальным состоянием, 30 больных шизофренией, 30 непсихотических больных и 34 здоровых лиц в качестве контроля [42]. В течение периода стационарного лечения у больных первых двух групп наблюда-

лись выраженные расстройства мышления, которые в значительно редуцированной форме присутствовали на протяжении последующего года. При этом у больных с маниакальным состоянием такое уменьшение расстройств мышления носило более стабильный характер. При последующих клинических наблюдениях Narrow и др. (1990) отметили, что наличие психотического состояния не имело прогностического значения в плане возможных результатов лечения [43].

Coryell и др. (1990) также проводили *лонгитудинальное исследование больных маниакальным состоянием с психотическими включениями* [44]. 14 больных шизоаффективным маниакальным расстройством и 56 больных с маниакальным состоянием с психотическими включениями наблюдались на протяжении пяти лет. Среднее время, необходимое для формирования ремиссии от момента начала лечения, составило для первой группы 58,6 недель, а для второй — 36,2 недели. Обострение у шизоаффективных больных с маниакальным состоянием возникало раньше, чем в группе больных с психотической манией в рамках биполярного расстройства (в среднем 44,5 и 61,8 недель соответственно). Однако эти различия не сохранялись после развития второго эпизода болезни. В среднем время пребывания в стационаре шизоаффективных больных было в 2 раза больше, устойчивость психотической симптоматики в 4 раза выше и частота госпитализаций за период наблюдения в 5 раз выше, чем у больных психотической манией в рамках биполярного расстройства. Кроме того, у шизоаффективных больных существенно худшим было качество межличностного общения.

При обобщении данных этого и более ранних исследований Coryell и др. (1990) отнесли к основным предикторам возникновения устойчивой бредовой симптоматики следующие признаки:

- Значительная продолжительность эпизода болезни.
- Временное разделение между психотической симптоматикой и аффективным синдромом.
- Нарушение общения в подростковом возрасте [45].

Субсиндромальные аффективные симптомы

Fichtner и коллеги (1989) для оценки *циклотимических колебаний настроения и особенностей социально-психологического приспособления* наблюдали в течение четырех лет после выписки из стационара 38 больных с униполярным расстройством, 27 — с биполярным, 35 больных шизофренией и 27 — с другими психическими заболеваниями, а также 155 здоровых лиц в качестве контроля [46]. Все больные были в большей степени склонны к циклотимическим колебаниям настроения, чем лица в контрольной группе. **Авторы пришли к выводу, что наблюдение за аффективной лабильностью и реактивностью может оказаться полезным в плане профилактики выраженных эмоциональных расстройств, а также предотвращения обострений неаффективных психотических расстройств.**

Уровень смертности

Tohen и коллеги (1990) оценивали результаты терапии в процессе 4-летнего катамнестического наблюдения 75 больных биполярным расстройством после выхода из маниакального состояния. Они оценили уровень смертности за этот период в 4% [47]. К предикторам возможных неблагоприятных результатов лечения они отнесли:

- Низкий профессиональный статус до перенесенного эпизода.
- Указание на перенесенные в прошлом эпизоды болезни.
- Указания на признаки сопутствующего алкоголизма.
- Наличие психотической симптоматики.
- Наличие признаков смешанного состояния в последнем эпизоде биполярного расстройства.
- Принадлежность к мужскому полу.
- Наличие аффективных признаков в межприступном периоде (проявления недостаточной ремиссии) на протяжении 6-месячного периода наблюдения.

Улучшение прогноза связано с активным процессом переквалификации больного, активной

профилактикой злоупотребления наркотическими веществами и алкоголем и интенсивными терапевтическими мероприятиями по мере возникновения депрессивной симптоматики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение необходимо подчеркнуть, что маниакальный синдром имеет признаки, которые наблюдаются и при других заболеваниях, таких как органические аффективные расстройства, шизоаффективные и шизофреноподобные расстройства. Имеется также постоянная и тесная взаимосвязь между маниакальной и депрессивной фазами биполярного расстройства, которая в значительной степени влияет на диагноз, лечение и прогноз заболевания. Диагноз биполярного расстройства, маниакальной фазы устанавливается на основании существующих критериев включения и исключения, а также анамнестических сведений как в отношении самого больного, так и в отношении его близких родственников. Данные катамнестического наблюдения помогают в понимании клинических проявлений, а также социально-психологических факторов. Это способствует более раннему проведению терапии и соответствующему предотвращению последствий этого заболевания.

Нам бы хотелось подчеркнуть важность адекватного лечения биполярного расстройства, так как каждый четвертый или пятый нелеченный (или леченный недостаточно) больной совершает суицидальную попытку в течение этого заболевания, в особенности в период депрессивного или смешанного состояний. При этом заболевании увеличивается уровень смертности в связи с дорожными происшествиями и сопутствующими заболеваниями.

К сожалению, несмотря на существование эффективных способов терапии, современные эпидемиологические исследования показывают, что каждый третий больной получает недостаточное лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weissman M, Boyd J. The epidemiology of affective disorders: rate and risk factor. *Psychiatry Update* 1983; 2:406-426.

2. Joyce PR. Age of onset in bipolar affective disorder and misdiagnosis as schizophrenia. *Psychol Med* 1984; 14: 145-149.
3. Solomon RL, Rich CL, Darko DF. Antidepressant treatment and the occurrence of mania in bipolar patients admitted for depression. *J Affect Disord* 1990; 18: 253-257.
4. Altman E, Janicak PG, Davis JM. Mania, clinical manifestations and assessment. In: Howells JG, ed. *Modern perspectives in the psychiatry of mood disorders*. New York: Brunner/Mazel, 1989:292-302.
5. Tyrer S, Shopsin B. Symptoms and assessment of mania. In: Paykel ES, ed. *Handbook of affective disorders*. New York: Guilford Press, 1982: 2-23.
6. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press, 1990: 138.
7. Carlson GA, Goodwin FK. The stages of mania: a longitudinal analysis of the manic episode. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 28: 221.
8. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press, 1990:31.
9. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press, 1990: 36-37.
10. Taylor MA, Abrams R. Acute mania: clinical and genetic study of responders and nonresponders to treatments. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32:863.
11. Pope H, Lipinski J. Differential diagnosis of schizophrenia and manic depressive illness: a reassessment of the specificity of schizophrenia symptoms in the light of current research. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 811-828.
12. Carpenter WT, Strauss JS, Muleh S. Are there pa-thognomonic symptoms in schizophrenia? An empiric investigation of Schneider's first-rank symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 28: 847.
13. Taylor MA, Abrams R. The phenomenology of mania; A new look at some old patients. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 29: 520.
14. Blumenthal RL, Egeland JA, Sharpe L, et al. Age of onset in bipolar and unipolar illness with and without delusions or hallucinations. *Compr Psychiatry* 1987; 28: 547-554.
15. Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research diagnostic criteria: rationale criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 773.
16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.

17. Endicott J, Spitzer RL. A diagnostic interview: the schedule for affective disorders and schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry** 1978; 35: 837.
18. Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB. The structured clinical interview for DSM-III-R. 1: history, rationale and description. **Arch Gen Psychiatry** 1992; 49: 624-629.
19. Wing JK, Cooper JE, Sartorius N. Description and classification of psychiatric symptoms. Cambridge: Cambridge University Press, 1974.
20. Klerman G. The classification of bipolar disorders. **Psychiatr Ann** 1987; 17: 13-17.
21. Dunner EL. Stability of bipolar II affective disorder as a diagnostic entity. **Psychiatr Ann** 1987; 17: 18-20.
22. Coryell W. Outcome and family studies of bipolar II depression. **Psychiatr Ann** 1987; 17: 28-31.
23. Dunner DL, Vijayalakshmy P, Fieve RR. Rapid cycling in manic depressive patients. **Compr Psychiatry** 1977; 18: 561-566.
24. Bauer MS, Whybrow PC, Winokur A. Rapid cycling bipolar affective disorder. I. Association with grade I hypothyroidism. **Arch Gen Psychiatry** 1990; 47: 427-432.
25. Post RM, Rubinow DR, Uhde TW, et al. Dysphoric mania: clinical and biological correlates. **Arch Gen Psychiatry** 1989; 46: 353-358.
26. Krasuski JS, Janicak PG. Mixed states: current and alternate diagnostic models. **Psych Ann** 1994; 24: 7.
27. Krasuski JS, Janicak PG. Mixed states: issues of terminology and conceptualization. **Psych Ann** 1994; 24: 6.
28. Akiskal HS. The milder spectrum of bipolar disorders: diagnostic, characterologic and pharmacologic aspects. **Psychiatr Ann** 1987; 17: 32-37.
29. Black DW, Winokur G, Bell S, et al. Complicated mania: comorbidity and immediate outcome in the treatment of mania. **Arch Gen Psychiatry** 1988; 45: 232-236.
30. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the epidemiologic catchment area (ECA) study. **JAMA** 1990; 264: 2511-2518.
31. Mendlewicz J, Linkowski P, Wilmotte J. Relationship between schizoaffective illness and affective disorders or schizophrenia. **J Affect Disord** 1980; 2: 289-302.
32. Peselow ED, Sanfilippo MP, Fieve RR. Relationship between hypomania and personality disorders before and after *successful treatment*. **Am J Psychiatry** 1995; 152: 232-238.